Une déclaration d'un comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)‡

Examen documentaire de la vaccination antigrippale chez des enfants et adolescents en santé âgées de 5 à 18 ans

Agence de la santé publique du Canada
Public Health Agency of Canada

Canada

PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS, À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.

— Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:
Literature Review on Influenza Vaccination in Healthy 5-18-Years-Olds

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2014

Date de publication : Juillet 2014

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca.

Cat. : HP40-116/2014F-PDF
ISBN : 978-0-660-22414-5
Pub. : 140117

PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ci-après appelée l'Agence) des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit rédigée par le fabricant du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence régissant les conflits d'intérêts, notamment déclaré chaque année les conflits d'intérêts possibles.

TABLE DES MATIÈRES

I. Introduction 4

II. Méthodes 4

III. Résultats 6

III.1 Fardeau de la maladie 6

III.1.1 Consultations externes 6

III.1.2 Hospitalisations 7

III.1.3 Programme IMPACT 9

III.1.4 Mortalité 10

III.1.5 Fardeau de la maladie - Résumé 11

III.2 Efficacité potentielle et réelle 11

III.2.1 Vaccins trivalents inactivés (VTI) contre la grippe 11

III.2.2 VTI - Résumé 15

III.2.3 Efficacité potentielle et réelle directe des VVAI 15

III.2.4 Efficacité potentielle et réelle indirecte des VTI 20

III.2.5 Efficacité indirecte des VVAI 23

III.2.6 Résumé de l'efficacité réelle indirecte du VVAI 27

III.3 Immunogénicité 27

III.4 Innocuité 28

III.4.1 Réactogénicité et effets indésirables – VTI 28

III.4.2 Réactogénicité et effets indésirables – VVAI 30

III.4.3 Résumé – Réactogénicité et effets indésirables 31

III.4.4 Innocuité – Risque d'autres infections 31

III.5 Résumé 32

IV. Sommaire global 32

V. Tableaux 34

Tableau 1 Efficacité potentielle et réelle des VTI 34

Tableau 2. Efficacité potentielle et réelle des VVAI 73

Tableau 3. Immunogenicité des VTI 113

Tableau 4. Immunogénicité des VVAI 122

Tableau 5. Innocuité des VTI 127

Tableau 6. Innocuité des VVAI 149

Tableau 7. Niveau de données probantes selon la conception de la recherche 161

Tableau 8. Cote de qualité des preuves (validité interne) 161

VI. Remerciements 162

VII. Références 163

ANNEXE A : Termes de recherche dans les publications 169

ANNEXE B : Lignes directrices pour l'inclusion ou l'exclusion d'un type de vaccin 173

ANNEXE C : Liste des affections pour la non-inclusion 174

I. INTRODUCTION

La vaccination antigrippale annuelle est utilisée comme intervention préventive de santé publique pour maîtriser la propagation des infections grippales et les complications qui y sont associées. L'Agence de la santé publique du Canada (ci-après dénommée l'Agence) publie annuellement une déclaration fondée sur des données probantes concernant la vaccination contre la grippe saisonnière au Canada. Cette déclaration, préparée par le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) avec l'aide de l'Agence, émet des recommandations fondées sur des données probantes, c'est-à-dire basées sur un examen systématique des données actuelles sur la vaccination antigrippale. Afin d'orienter les futures déclarations sur la vaccination antigrippale, il est nécessaire d'évaluer la littérature portant sur des sous-groupes de population définis par l'âge et faisant l'objet d'une évaluation dans divers domaines, notamment l'innocuité et les effets indésirables, l'immunogénicité ainsi que l'efficacité potentielle et réelle. L'objectif du présent examen documentaire était de passer en revue, d'évaluer et de faire la synthèse de la littérature portant sur la vaccination antigrippale chez les enfants et adolescents âgés de 5 à 18 ans, afin d'orienter l'Agence et le Groupe de travail sur l'influenza (GTI) du CCNI sur la question à savoir si ce dernier (le CCNI) devrait recommander l'inclusion des enfants en bonne santé âgés de 5 à 18 ans sur la liste des bénéficiaires visés par la vaccination antigrippale annuelle. Les enfants présentant une affection chronique font déjà partie de la liste actuelle des bénéficiaires prévus, c'est pourquoi ils ne feront pas l'objet du présent examen.

La recherche documentaire a été réalisée au moyen des bases de données Medline, ISI et EMBASE, y explorant la littérature du 1er janvier 2001 au 10 septembre 2012. Les articles sélectionnés pour le présent examen comprenaient des études portant sur des vaccins trivalents inactivés (VTI) et des vaccins antigrippaux vivants atténués (VVAI) dont l'utilisation est approuvée au Canada dans le groupe d'âge en question. Les articles basés sur des études d'autres types de vaccins (tels des vaccins antigrippaux non saisonniers ou des vaccins utilisés ailleurs dans le monde, mais non approuvés pour les enfants canadiens au moment de la recherche documentaire) n'étaient pas inclus dans l'examen des données probantes. Certaines des études examinées ont été retenues même si la fourchette d'âge étudiée débordait les 5 à 18 ans, du fait qu'elles comprenaient soit une proportion élevée de participants dans le groupe d'âge cible, soit une analyse de sous-groupes de participants dont l'âge se situait dans la fourchette cible.

Ce rapport analysera des données probantes analysées, notamment l'efficacité potentielle et réelle, l'immunogénicité et l'innocuité des vaccins antigrippaux.

II. MÉTHODES

La méthodologie utilisée était conforme aux méthodes standards suivies par le CCNI décrites dans le document ***Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes – Méthodes du Comité consultatif national de l'immunisation (RMTC 2009)***. La stratégie de recherche documentaire durant la première phase de l'examen a été conçue en consultation avec l'Agence et le GTI. Les domaines évalués comprenaient : efficacité potentielle et réelle, immunogénicité et innocuité chez les enfants âgés de 5 à 18 ans. Les termes et la stratégie de recherche utilisés dans les trois bases de données consultées (ISI Web of Science, EMBASE et Ovid Medline) sont présentés à l'Annexe A. Brièvement, la stratégie comprenait les critères suivants :

- Enfants et adolescents âgés de 5 à 18 ans;
- Vaccination contre la grippe saisonnière;
- Résultats relatifs à l'efficacité potentielle et réelle (grippe confirmée, syndrome grippal [SG], absentéisme, consultations médicales, etc.), à l'immunogénicité et à l'innocuité.

La recherche couvrait les articles publiés en anglais ou en français entre le 1er janvier 2001 et la date de la recherche (10 ou 11 septembre 2012, selon la base de données) et a permis d'extraire 2 175 articles (après déduplication). Une sélection progressive de ces articles, basée sur des détails toujours plus précis (titres, résumés, textes complets), a restreint à 102 le nombre d'articles retenus. Les autres articles non retenus (n = 2 073) ont été écartés de l'examen en fonction de diverses conditions établies par l'Agence et le GTI, notamment :

- Critères d'inclusion non satisfaits
- Sujet ne portant pas sur la vaccination antigrippale ou les résultats liés à la grippe au sein de la population d'intérêt
- Sujet portant sur un vaccin non saisonnier (p. ex. pandémie de grippe H1N1 de 2009, vaccins contre la grippe H5N1)
- Vaccin étudié non approuvé pour les enfants au Canada (p. ex. virosomal, etc.[i])
- Proportion insuffisante de sujets âgés de 5 à 18 ans, ou proportion non décrite
- Accent mis sur les enfants atteints d'une affection médicale chronique[ii]
- Accent mis sur des stratégies autres que la vaccination (p. ex. utilisation d'antiviraux)
- Études coût/efficacité
- Études de cas
- Accent mis sur les allergies aux œufs
- Recherche de type non primaire (examens, méta-analyses, recommandations et autres; exclusion aux fins de déclaration des données, mais possibilité d'utilisation des données pour référence croisée, renseignements généraux ou autre raison)
- À la suite d'une sélection de haut niveau, la liste a été comparée (référence croisée) à des ouvrages clés faisant autorité (méta-analyses et examens récents, articles clés, recommandations 2010 de l'ACIP, etc.), puis a été passée en revue par la présidente du GTI. Très peu d'articles outre ceux déjà relevés ont été ajoutés, ce qui validait la stratégie de recherche. Les résultats de la recherche générale et affinée étaient comme suit : 2 784 articles (609 résultats en double éliminés)
- 2 175 titres sélectionnés (1 401 éliminés)
- 774 résumés sélectionnés (454 éliminés)

Une liste provisoire de 320 articles a été soumise à l'Agence/GTI, certains portant sur des sujets d'intérêt incertain pour le cadre de l'examen. La rétroaction de l'Agence et de la présidente du GTI sur les critères de recherche affinés a entraîné le retrait de 196 articles supplémentaires, après quoi :

- Un rapport intérimaire de haut niveau portant sur les 124 articles restants a été soumis
- Parmi ces articles, 22 articles supplémentaires ont été retirés à la suite d'une analyse complète et approfondie
- Un nombre final de 102 articles a été inclus dans les tableaux ou le texte

---

[i] Les lignes directrices qui ont été suivies durant le processus de décision pour l'inclusion/exclusion de vaccins ou de types de vaccins particuliers sont présentées à l'Annexe B.

[ii] Les lignes directrices qui ont été suivies durant le processus de décision pour l'inclusion/exclusion des études basées sur l'état de santé des enfants sont présentées à l'Annexe C.

- Un total de 53 articles ont été inclus dans les tableaux de données probantes

Les tableaux de données probantes sont présentés à la Section V après les descriptions textuelles.

III. RÉSULTATS

III.1 Fardeau de la maladie

Le fardeau de l'infection grippale, de la maladie et de ses complications est significatif chez les enfants. Les enfants âgés de moins de 5 ans présentent des taux plus élevés de morbidité et de mortalité attribuables à la grippe comparativement aux sujets en bonne santé âgés de 5 à 18 ans (65 % des hospitalisations pédiatriques liées à la grippe par rapport à 35 % [programme IMPACT, saison 2011-2012]).

La surveillance de la grippe au Canada est assurée par le programme Surveillance de l'influenza, qui est un réseau national de laboratoires, d'hôpitaux, de médecins sentinelles et de ministères provinciaux et territoriaux de la Santé. Une des sources de données est le réseau du Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT). Ce dernier est un réseau d'hôpitaux de soins tertiaires pédiatriques qui comprend 12 centres situés dans huit provinces, représentant environ 90 % de tous les lits de soins tertiaires au pays. Le programme Surveillance de l'influenza reçoit l'information de surveillance sur les hospitalisations associées à la grippe chez les enfants et adolescents âgés de 16 ans et moins par l'entremise du programme IMPACT. Les enfants âgés de 5 à 16 ans représentaient entre 24 % et 51 % de toutes les hospitalisations associées à la grippe signalées par les centres participant au programme IMPACT durant les saisons grippales de 2004-2005 à 2011-2012. En moyenne, 21 % (fourchette de 11 à 30 %) des hospitalisations associées à la grippe chez les enfants âgés de 5 à 16 ans sont survenues chez des enfants en bonne santé, c'est-à-dire ne présentant aucune affection médicale sous-jacente. Le pourcentage élevé observé durant la saison 2009-2010 (51 %) était surtout dû aux infections par le virus H1N1.

III.1.1 Consultations externes

L'incidence des consultations externes liées à la grippe chez les sujets âgés de 6 mois à 17 ans entre octobre 1994 et septembre 2000 a été examinée par O'Brien et ses collègues[1]. Les consultations externes pour une maladie respiratoire aiguë étaient définies au moyen de codes CIM-9, y compris ceux de la grippe, des maladies respiratoires aiguës et de la pneumonie. Parmi les enfants en bonne santé âgés de 5 à 17 ans, le taux de consultations externes pour une maladie respiratoire aiguë durant les périodes au cours desquelles la grippe a été plus répandue que d'autres maladies respiratoires était de 6,7 (IC de 95 % de 6,6 à 6,9) pour 100 mois-personnes. Le taux de consultations externes qui pouvaient être attribuables à la grippe comparativement au taux observé durant la période estivale de référence était de 3,6 (3,4 à 3,7) pour 100 mois-personnes. Cette différence pour 100 mois-personnes est passée à 7,8 (IC de 95 % 7,1 à 8,5) chez les enfants âgés de 5 à 17 ans à risque élevé.

Les tendances (liées à l'âge) en matière de consultations médicales pour cause de grippe, notamment les services de médecine générale d'examens régionaux, les consultations, les examens complets, les visites à domicile et les visites au service d'urgence, de 1998 et 2004 en Colombie-Britannique, ont été examinées par Sebastian et ses collègues[2]. Ces derniers ont constaté que les sujets d'âge scolaire plus vieux (10 à 19 ans) présentaient les taux de pointe de consultations médicales liées à la grippe les moins élevés (0,3 [0,2 à 0,3] pour 1 000 sujets)

parmi tous les groupes d'âge (en particulier comparativement aux jeunes enfants). Le taux de consultations médicales liées à la grippe chez les enfants âgés de 5 à 9 ans était de 1,3 (0,9 à 1,7) pour 1 000 sujets; de 1,8 (1,3 à 2,4) chez les tout-petits âgés de 2 à 4 ans; et de 2,1 (1,6 à 2,6) chez les nourrissons âgés de 6 à 23 mois.

Le projet EPIA (European Paediatric Influenza Analysis ou Groupe européen d'analyse de la grippe pédiatrique) a été créé en 2008 dans le but de recueillir, d'analyser et de présenter des données sur le fardeau de la grippe chez les enfants de divers pays européens. Les résultats préliminaires présentés par Paget et ses collègues[3] pour chaque pays (Angleterre, Italie, Pays-Bas et Espagne) et selon le groupe d'âge (0 à 4 ans et 5 à 14 ans) montraient une grande variation du fardeau total lié au SG parmi les différents pays, les moyennes saisonnières fluctuant entre 0,4 % et 18 % de la population étudiée. À l'exception de l'Espagne, les données de tous les pays ont démontré une incidence plus élevée de consultations médicales attribuables à la grippe chez les jeunes enfants (0 à 4 ans) comparativement aux enfants plus vieux. Cependant, il est à noter que les définitions de cas peuvent varier d'un pays à l'autre et que les symptômes du SG sont plutôt subjectifs.

III.1.2 Hospitalisations

Les taux d'hospitalisation chez les sujets âgés de 5 à 18 ans ont été passés en revue dans 11 études au moyen d'analyses prospectives et rétrospectives. Huit de ces études avaient évalué des cas de grippe confirmée par analyse virologique, alors que les trois autres avaient évalué des cas non confirmés pouvant être attribuables à la grippe. Les données de surveillance d'enfants âgés de 5 à 16 ans, compilées durant les saisons grippales de 2004-2005 à 2011-2012 dans le cadre du programme IMPACT, ont également été examinées.

Une étude de cohorte rétrospective a évalué divers patients hospitalisés âgés de 18 ans et moins présentant une infection grippale confirmée en laboratoire[4], démontrant une diminution de l'incidence des hospitalisations à mesure que l'âge des enfants augmentait. Les taux d'hospitalisation estimés étaient de 19,8 pour 100 000 enfants (IC de 95 % de 4,1 à 57,9) chez les enfants âgés de 5 à moins de 6 ans; de 6,9 pour 100 000 enfants (IC de 95 % de 0,2 à 38,7) chez les enfants âgés de 6 à moins de 7 ans; et de 6,3 pour 100 000 enfants (IC de 95 % de 3,0 à 12,4) chez les enfants âgés de 7 à moins de 15 ans. Par contre, les données chez les adolescents âgés de 15 à 18 ans étaient insuffisantes pour en estimer l'incidence.

Hite et ses collègues[5] ont recueilli diverses données démographiques et cliniques de manière rétrospective au cours d'examens de dossiers médicaux d'un hôpital pédiatrique. Les critères d'inclusion comprenaient l'âge (≤ 18 ans) et la présence d'une infection grippale confirmée en laboratoire. Les taux estimés d'hospitalisation liée à la grippe de type A ou B étaient de 8 pour 10 000 enfants chez les moins d'un an; de 1,8 pour 10 000 enfants chez les 1 à 4 ans; de 1,6 pour 10 000 enfants chez les 5 à 8 ans; de 1 pour 10 000 enfants chez les 10 à 14 ans; et de 0,2 pour 10 000 adolescents chez les 15 à 19 ans. L'analyse des données associées à la grippe de type A seulement a montré une tendance à la baisse similaire de l'incidence avec l'âge, alors que l'analyse des données associées à la grippe de type B seulement montrait des taux d'hospitalisation supérieurs chez les moins d'un an (2,8 pour 10 000 enfants), suivis des 5 à 8 ans (1 pour 10 000 enfants), puis des 10 à 14 ans (0,9 pour 10 000 enfants).

Louie et ses collègues[6] ont analysé les données de surveillance de 160 enfants âgés de moins de 18 ans hospitalisés dans une unité de soins intensifs (USI) pédiatrique ou sur le point de mourir à l'hôpital, et présentant une infection grippale confirmée en laboratoire entre

décembre 2004 et mai 2005. Parmi les enfants hospitalisés pour une infection grippale grave, 82 % étaient âgés de moins de 5 ans. Par ailleurs, 53 % des participants de l'étude présentaient une affection médicale sous-jacente.

Coffin et ses collègues[7] ont observé une incidence d'hospitalisations liées à la grippe confirmée en laboratoire (n = 231) de 6,8 pour 10 000 années-enfants (IC de 95 % de 2,6 à 14,4) au sein de leur cohorte d'un quartier urbain composé d'enfants et adolescents âgés de moins de 21 ans, le taux s'établissant à 1,9 pour 10 000 années-enfants (IC de 95 % de 0,2 à 7,2) chez les 5 à 11 ans; et à 1,8 pour 10 000 années-enfants (IC de 95 % de 0,2 à 7,2) chez les 12 à 17 ans. Quelque 77 % des enfants de l'échantillon total étaient âgés de moins de 5 ans et 49 % présentaient une affection concomitante à risque élevé.

Au moyen des données du programme IMPACT sur les hospitalisations de 2003-2004, Moore et ses collègues [8] ont relevé et passé en revue les dossiers médicaux d'enfants âgés de 5 jours à 18 ans présentant un diagnostic confirmé de grippe. Parmi ces participants, 57 % étaient âgés de moins de 2 ans, et 84 % de moins de 5 ans. Les admissions à l'USI se sont révélées plus nombreuses chez les enfants âgés de 5 ans et plus que chez les enfants plus jeunes (21,9 % par rapport à 9,9 %; rapport de cotes [RC] : 2,55 [IC de 95 % de 1,32 à 4,90]), l'âge égal ou supérieur à 5 ans constituant un facteur de risque indépendant d'admission à l'USI après ajustement en fonction des maladies sous-jacentes. En outre, les enfants âgés de 5 ans et plus nécessitaient une ventilation artificielle plus fréquemment que les enfants plus jeunes (12,2 % par rapport à 5,0 %; RC : 2,66 [IC de 95 % de 1,11 à 6,24]).

Une autre étude canadienne a analysé les hospitalisations associées à la grippe confirmée en laboratoire en 2004-2005 chez les enfants âgés de 16 ans et moins. Les cas étaient identifiés au moyen du programme IMPACT et du réseau Toronto Invasive Bacterial Disease Network[9]. Parmi les 184 enfants hospitalisés, 132 (72 %) étaient âgés de moins de 5 ans, 35 (19 %) de 5 à 9 ans, et 17 (9 %) de 10 à 16 ans. Le taux global d'hospitalisation était de 0,25 pour 1 000 enfants, et le taux le plus élevé était observé chez les moins de 2 ans (0,81 pour 1 000 enfants).

Sakkou et ses collègues[10] ont réalisé une étude prospective durant deux saisons grippales (2002-2003 et 2004-2005) auprès d'enfants âgés de 6 mois à 13 ans (n = 161) présentant une infection grippale (H1N1, H3N2, B) confirmée en laboratoire, recrutés dans un hôpital pour enfants d'Athènes, en Grèce. Leur étude a révélé que le taux d'hospitalisation estimé pour 10 000 enfants était le plus élevé chez les moins de 5 ans, diminuant par la suite avec l'âge. Ces observations concordaient pour les deux saisons. Durant la saison 2002-2003, le taux estimé d'hospitalisation pour 10 000 enfants était de 13,3 dans le groupe des 5 à moins de 10 ans et de 6,5 dans le groupe des 10 à moins de 14 ans. En 2004-2005, le taux d'hospitalisation liée à la grippe chez les 5 à moins de 10 ans était de 8,4 pour 10 000 enfants, et de 7 pour 10 000 enfants chez les 10 à moins de 14 ans.

Une étude rétrospective menée en Finlande, s'échelonnant sur 16 années d'hospitalisations pédiatriques liées à la grippe, a fourni un échantillon d'étude de 401 enfants âgés de 16 ans et moins[11]. Confirmant les tendances observées dans les autres études, les taux d'hospitalisation étaient de loin le plus élevés chez les enfants âgés de moins de 6 ans (276/100 000), le taux global pour l'ensemble des enfants âgés de 0 à 16 ans s'établissant à 36 cas pour 100 000 enfants. Les enfants âgés de 3 à moins de 7 ans représentaient 17,7 % des cas hospitalisés durant la période de l'étude de 16 ans, alors que les enfants âgés de 7 à 16 ans représentaient 18,2 % de l'échantillon. Les enfants âgés de moins de 3 ans représentaient

64,1 % de tous les enfants hospitalisés pour une infection grippale. La présence d'une affection médicale sous-jacente était le moins élevée chez les nourrissons de moins de 6 mois (10,2 %) et le plus élevée chez les enfants âgés de 7 à 16 ans (45,2 %).

Trois études ont évalué des cas de grippe non confirmée par analyse virologique. O'Brien et ses collègues [1] ont procédé à une analyse rétrospective des hospitalisations associées à la grippe chez les enfants et adolescents âgés de 6 mois à 17 ans. Les données recueillies provenaient de bases de données d'information sur la santé s'étalant de 1994 à 2000. Le taux d'hospitalisation estimé chez les enfants en bonne santé âgés de 5 à 17 ans, durant les périodes saisonnières définies, était inférieur à celui observé durant la période estivale de référence (-0,40 pour 10 000 mois-personnes [IC de 95 % de -1,0 à 0]). Le taux estimé d'hospitalisation chez les nourrissons en bonne santé âgés de 24 à 59 mois était de 5,7 pour 10 000 mois-personnes (IC de 95 % de 3,0 à 9,0), alors qu'il était de 10,4 pour 10 000 mois-personnes (IC de 95 % de 6,0 à 17,0) chez les nourrissons âgés de 6 à 23 mois.

Izurieta et ses collègues [12] ont estimé le taux d'hospitalisation liée à la grippe chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans de 1992 à 1997 au moyen des données du programme Kaiser Permanente Medical Care de la Californie du Nord et de la Group Health Cooperative de Puget Sound, à Seattle. Le taux d'hospitalisation pour une maladie respiratoire aiguë en Californie du Nord, durant les périodes où le virus de la grippe a été plus répandu et chez les enfants sans affection à risque élevé, était de 31 pour 100 000 mois-personnes (IC de 95 % de 197 à 271) chez les enfants âgés de moins de 2 ans, de 53 pour 100 000 mois-personnes (IC de 95 % de 38 à 72) chez les enfants âgés de 2 à 4 ans et de 19 pour 100 000 mois-personnes (IC de 95 % de 15 à 24) chez les enfants âgés de 5 à 17 ans. Le taux d'hospitalisation pour une maladie respiratoire aiguë à Puget Sound, durant les périodes où le virus de la grippe a été plus répandu et chez les enfants sans affection à risque élevé, était de 193 pour 100 000 mois-personnes (IC de 95 % de 154 à 238) chez les enfants âgés de moins de 2 ans, de 21 pour 100 000 mois-personnes (IC de 95 % de 11 à 38) chez les enfants âgés de 2 à 4 ans et de 16 pour 100 000 mois-personnes (IC de 95 % de 12 à 22) chez les enfants âgés de 5 à 17 ans.

Neuzil et ses collègues [13] ont mené une étude de cohorte rétrospective chez des enfants et adolescents en bonne santé âgés de moins de 15 ans au moyen de données recueillies entre 1973 et 1999. Le taux normalisé d'hospitalisation liée à une affection cardiopulmonaire attribuable à la grippe chez les enfants âgés de 3 à 5 ans était estimé à 43 pour 10 000 années-personnes, à 79 pour 10 000 chez les enfants âgés de 1 à 3 ans et à 22 pour 10 000 chez les enfants et adolescents âgés de 5 à 15 ans. Comme dans les autres études, les taux d'hospitalisation étaient le plus élevés dans le groupe des moins de 6 mois, puis diminuaient avec l'âge.

III.1.3 Programme IMPACT

Le Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT) est un réseau de surveillance déployé dans des hôpitaux pédiatriques qui recueille des données sur les effets secondaires suivant l'immunisation, les échecs vaccinaux et certaines maladies infectieuses qui sont ou deviendront évitables par la vaccination. Les données de surveillance sont recueillies dans 12 centres du Canada chez des enfants et adolescents âgés de 16 ans et moins. La proportion d'enfants âgés de 5 à 16 ans hospitalisés pour une infection grippale, parmi l'ensemble de tous les enfants (âgés de 0 à 16 ans) hospitalisés pour une grippe, variait de 24 à

51 %, selon la saison (Tableau A). Durant la saison grippale 2009-2010, 91 % et 98 % des cas de grippe chez les enfants âgés de 5 à 16 ans étaient dus au virus H1N1 (vague 1 et vague 2, respectivement).

Tableau A : Données de surveillance du programme IMPACT portant sur les cas hospitalisés de grippe (pourcentage total d'hospitalisations pédiatriques associées à la grippe entre parenthèses) durant les saisons 2004-2005 à 2011-2012

Groupe d'âge	2004-2005	2005-2006	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010 (vague 1)	2009-2010 (vague 2)	2010-2011	2011-2012
0 à 4 ans	293 (74,9 %)	246 (65,8 %)	279 (75,3 %)	349 (70,5 %)	446 (58,3 %)	187 (48,6 %)	496 (52,3 %)	490 (73,1 %)	381 (65,6 %)
5 à 9 ans	--	--	--	--	--	--	--	111 (16,5 %)	144 (24,4 %)
10 à 16 ans	--	--	--	--	--	--	--	70 (10,4 %)	64 (10,9 %)
5 à 16 ans	98 (25,1 %)	128 (34,2 %)	91 (24,6 %)	148 (29,8 %)	321 (41,9 %)	198 (51,4 %)	452 (47,7 %)	181 (26,9 %)	208 (35,3 %)

III.1.4 Mortalité

Le nombre de décès attribuables à la grippe est difficile à estimer directement, car les infections grippales ne sont pas habituellement confirmées par analyse virologique, ou spécifiées sur les formulaires de congé d'hôpital ou les certificats de décès. Les taux de mortalité chez les enfants âgés de 5 à 18 ans ont été rapportés dans trois articles, lesquels ont démontré que les décès dus à la grippe n'étaient pas fréquents au sein de ce groupe.

Bhat et ses collègues[14] ont mené une étude de surveillance sur les décès pédiatriques causés par une infection grippale confirmée en laboratoire dans l'ensemble des États-Unis. Le taux global de mortalité attribuable à la grippe chez les enfants âgés de 0 à 17 ans était de 0,21 pour 100 000 enfants. La mortalité était le plus élevée chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois, et diminuait généralement avec l'âge ($p > 0,001$ pour la tendance). Chez les enfants âgés de 5 à 10 ans et de 11 à 17 ans, les taux de mortalité étaient estimés à 0,11 pour 100 000 enfants. Parmi les 153 cas dont les données étaient rapportées, 33 % présentaient une affection concomitante à risque élevé, telle qu'elle est définie par l'Advisory Committee on Immunization Practices.

Un faible nombre de décès associés à la grippe ont été signalés dans deux études descriptives. Dans le cadre d'une étude évaluant les cas pédiatriques de grippe grave confirmée en laboratoire, Louie et ses collègues [6] ont relevé un et deux décès, respectivement, parmi les enfants âgés de 5 à 11 ans (n = 40) et de 12 à 17 ans (n = 13) hospitalisés dans une USI pédiatrique ou décédant à l'hôpital. Moore et ses collègues [8] ont mené une étude sur les données de surveillance recueillies par le programme IMPACT durant la saison grippale 2003-2004. Parmi les 505 enfants évalués, seulement trois décès sont survenus, dont deux chez des enfants âgés de 5 ans et plus (un enfant en bonne santé âgé de 7 ans et un adolescent présentant une maladie cardiaque congénitale).

Durant la saison grippale 2006-2007 aux États-Unis, 68 décès attribuables à la grippe chez les enfants de moins de 18 ans ont été signalés aux Centers of disease control and prevention (CDC). Parmi ces enfants, 10 étaient âgés de moins de 6 mois, 10 de 6 à 23 mois, 9 de 2 à 4 ans, et 39 de 5 à 17 ans.

III.1.5 Fardeau de la maladie - Résumé

Les enfants âgés de moins de 5 ans présentent des taux plus élevés de morbidité et de mortalité comparativement aux enfants en bonne santé âgés de 5 à 18 ans (65 % des hospitalisations pédiatriques liées à la grippe par rapport à 35 % [programme IMPACT, saison 2011-2012]). Les enfants plus vieux ont tendance à moins visiter les cliniques de consultation externe pour cause de grippe que les enfants plus jeunes (âge seuil de 5 ans), et l'incidence des hospitalisations a également tendance à diminuer avec l'âge. Les décès dus à la grippe ne sont pas fréquents au sein du groupe des 5 à 18 ans.

III.2 Efficacité potentielle et réelle

Bien que l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux chez les enfants et adolescents âgés de 5 à 18 ans ait varié d'une étude à l'autre, il en fut autant pour ce qui est des conditions de ces études : souches des virus grippaux en circulation et dans les vaccins (et leurs équivalents au sein des diverses communautés), résultats mesurés, méthodes utilisées pour évaluer les résultats, méthodologies et contextes, etc. Les résultats évalués dans les études sur l'efficacité potentielle et réelle comprenaient l'incidence de la grippe confirmée en laboratoire, les maladies respiratoires aiguës nécessitant une intervention médicale (MRAIM), les cas autodéclarés de SG, les hospitalisations, l'utilisation des services d'urgence ou d'autres soins de santé liée à une maladie respiratoire, et l'absentéisme scolaire.

Outre la question de l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux pour la prévention de ces résultats chez les sujets vaccinés, plusieurs études ont examiné les effets potentiels d'immunité collective (ou « efficacité indirecte ») de la vaccination des enfants d'âge scolaire sur les autres membres de la communauté. Par souci de clarté, l'efficacité (potentielle et réelle) directe et indirecte sont analysées séparément, car il semble que les termes « direct » et « indirect » soient utilisés et compris de différentes façons dans la littérature. Dans le présent rapport, le terme « direct » est généralement utilisé lorsque les sujets chez qui les résultats mesurés sont évalués appartiennent au même groupe d'âge que celui des sujets vaccinés de l'étude, alors que le terme « efficacité mixte » (efficacité directe et indirecte) est utilisé lorsque les sujets vaccinés sont regroupés avec les autres membres (d'âge différent) de la communauté ou de la famille pour la mesure d'un seul résultat. Finalement, l'« efficacité réelle indirecte » est généralement utilisée pour décrire les effets de la vaccination d'un groupe d'âge sur les autres membres (d'âge différent) de la communauté n'ayant pas reçu le vaccin de l'étude. Dans les cas où les termes « direct » et « indirect » étaient utilisés d'une autre façon par les auteurs des articles examinés, la terminologie des auteurs a été maintenue dans le tableau des données probantes afin de faciliter le recoupement (référence croisée) avec les articles originaux, le cas échéant.

III.2.1 Vaccins trivalents inactivés (VTI) contre la grippe

Le Tableau 1 (efficacité potentielle et réelle des VTI) résume les données de sources diverses : quatre essais comparatifs randomisés (ECR), six études de cohorte, trois études cas-témoins et cinq études de séries chronologiques et/ou écologiques. Onze de ces études ont évalué la grippe confirmée en laboratoire à titre de résultat. Bien que l'efficacité des vaccins (EV), ou estimation de leur efficacité réelle, ait varié d'une étude à l'autre, elle était souvent modérée à

élevée (environ 60 à 85 %). Certains investigateurs ont inclus des méthodes sérologiques ou des tests (trousses) de dépistage rapide qui peuvent se révéler moins précis que les méthodes par RT-PCR (*reverse-transcription polymerase chain reaction* ou transcription inverse suivie d'une réaction en chaîne de la polymérase) ou par culture virale. Lorsque la RT-PCR et/ou les cultures virales étaient utilisées pour confirmer les infections grippales, l'efficacité potentielle et réelle a varié de 38 à 91 %, sauf dans deux études dont les chiffres semblaient insuffisants pour procéder à des estimations valides.

L'efficacité réelle des VTI a également été estimée au moyen d'études cas-témoins (test négatif) liées au réseau de surveillance active (établissements sentinelles), lesquelles études ont été menées annuellement au Canada ces dernières années (études de la saison grippale 2005-2006 et ultérieurement extraites dans la recherche documentaire). L'efficacité réelle estimée des vaccins contre toute souche grippale a varié de 37 à 61 % au cours des différentes saisons (taux ajusté en fonction de l'âge et d'autres facteurs de confusion)[15]-[19]. Les auteurs ont recommandé d'user de prudence avant de généraliser les résultats aux groupes d'âge autres que les adultes en âge de travailler (groupe prédominant des études). En contrepartie, il est intéressant de noter que durant l'année où il a été possible d'obtenir une estimation de l'efficacité réelle du vaccin chez les enfants canadiens dans la fourchette d'âge examinée, cette estimation semble se rapprocher grandement de celle du réseau sentinelle pour le groupe des moins de 50 ans (duquel les 9 à 19 ans représentaient environ 25 %). Le rapport de cotes (RC) global ajusté pour les VTI au sein de la population du réseau sentinelle, laquelle était dominée par des adultes en âge de travailler, a été estimé à 53 %[17], alors qu'au cours de la même saison, un ECR contrôlé par grappe a démontré une estimation ponctuelle de l'EV de 55 % chez les sujets âgés de 3 à 15 ans vaccinés par le VTI[20]. Le nombre d'enfants en bonne santé âgés de 5 à 18 ans parmi les sujets vaccinés des études basées sur le réseau sentinelle a augmenté chaque année, ce qui a permis d'estimer l'efficacité réelle des vaccins spécifique des moins de 20 ans dans les rapports plus récents. Dans deux de ces rapports, l'efficacité réelle estimée chez les moins de 20 ans sans maladie concomitante était supérieure d'environ 10 % comparativement à celle estimée chez l'ensemble des sujets ajustée en fonction de l'âge durant une année, mais inférieure d'environ 10 % durant une autre année (avec chevauchement des intervalles de confiance [IC] pour les deux années) : 1) 71 % chez les moins de 20 ans comparativement à l'EV estimée de 60 % chez tous les groupes d'âge combinés[19] et 2) 27 % chez les moins de 20 ans comparativement à l'EV estimée de 37 % chez tous les groupes d'âge combinés[18]. Les deux estimations au sein du sous-groupe des moins de 20 ans ont fait l'objet d'un ajustement en fonction de l'âge basé sur deux fourchettes d'âge (moins de 9 ans et de 9 à 19 ans), ce qui a permis de démontrer que l'ensemble des données était relativement dominée par les enfants plus vieux (61 %) durant l'année où l'efficacité réelle du vaccin chez les enfants dépassait l'estimation globale, mais un peu moins (48 %) au niveau des données générant une estimation plus faible de l'efficacité réelle du vaccin comparativement à celle tous âges confondus.

Une analyse cas-témoins (test négatif) rétrospective de données de surveillance effectuée dans un autre pays (Australie) n'a révélé aucune protection apparente chez les 5 à 19 ans durant cinq saisons grippales (2003 à 2007; RC = 1,6 [IC de 95 % de 0,6 à 4,9]); toutefois, les données comprenaient un faible nombre de sujets vaccinés au sein de ce groupe d'âge et les intervalles de confiance étaient très larges. En outre, les auteurs n'ont ni recueilli d'information ni fait d'ajustement relativement aux affections médicales sous-jacentes, créant ainsi un biais potentiel au niveau des résultats liés à la pratique chez les enfants présentant une affection à risque élevé pour qui un vaccin antigrippal est recommandé[21].

Six études présentées dans le Tableau 1 ont évalué les résultats liés à l'incidence du SG symptomatique (aussi appelé infection aiguë des voies respiratoires [IAVR], IAVR avec fièvre [IAVRF] ou syndrome pseudogrippal dans les différentes études). La majorité de ces études n'ont démontré aucune efficacité potentielle ou réelle statistiquement significative des vaccins à l'égard de ce résultat, y compris deux articles portant sur différentes saisons du même essai comparatif randomisé mené à Hong Kong[22][23], deux études de cohorte japonaises n'ayant inclus aucun enfant âgé de plus de 6 ans (seules les données du sous-ensemble des 5 à moins de 6 ans ont été considérées dans le présent examen)[24][25] et une étude de cohorte menée au Royaume-Uni au cours de laquelle la démonstration du manque d'efficacité réelle semblait spécifique à la version britannique du vaccin[26]. Un essai communautaire mené chez des enfants japonais âgés de 15 ans et moins a toutefois réussi à démontrer l'efficacité du vaccin antigrippal contre le SG (taux estimés à 68 % et 85 % chez les receveurs d'une et de deux doses, respectivement), sans toutefois réussir à écarter un biais de sélection, 64 % des sujets non vaccinés ayant été classés dans la catégorie « en bonne santé » comparativement à 78 % et 77 % dans les deux groupes recevant une et deux doses, respectivement[27]. Une autre étude évaluant l'efficacité d'un vaccin à réduire la gravité des symptômes durant les poussées grippales a démontré que le VTI entraînait un effet modeste sur la réduction du risque de fièvre élevée chez les enfants atteints de la grippe de type B[28]. Cette étude cas-témoins multicentrique comprenant 2 300 enfants japonais âgés de 6 mois à 13 ans n'a évalué que des enfants atteints de fièvre et de grippe de type B confirmée durant la saison grippale 2000-2001, incluant une grande proportion d'enfants âgés de moins de 6 ans (55 à 70 %).

Quatre des études présentées dans le Tableau 1 ont évalué l'utilisation de soins de santé, notamment hospitalisations et visites au service d'urgence et au cabinet du médecin, associée à la grippe chez les enfants ayant reçu un VTI[25][29]-[31]. Trois de ces études ont évalué le nombre d'hospitalisations, l'une d'elles révélant une diminution significative, alors que les deux autres ne notaient aucune différence significative avec ou sans vaccination. Deux de ces trois études ont également évalué les résultats liés aux visites au service d'urgence et au cabinet du médecin pour une pneumonie et/ou une grippe (P et G), l'une d'elles montrant une diminution significative du nombre de visites au service d'urgence, et l'autre aucune différence significative. Ces deux études ont cependant indiqué une diminution significative du nombre de visites chez le médecin dans au moins un des sous-ensembles de données analysées. Finalement, une autre étude a évalué les visites au cabinet du médecin liées à un SG grave, ne révélant aucune diminution significative chez les enfants vaccinés. Toutes ces observations sont examinées plus en détail dans les paragraphes suivants.

Dans le cadre d'une étude écologique évaluant les résultats en matière d'utilisation de soins de santé associée à l'adoption d'un programme de vaccination antigrippale universelle dans l'ensemble de la province de l'Ontario[29], le taux d'hospitalisation chez les 5 à 19 ans attribuable à la P et G a diminué de façon marquée comparativement aux autres provinces canadiennes ne possédant pas un tel programme de vaccination (rapport de risque [RR] Ontario:provinces témoins de 0,25 [p = 0,005], ce qui reflète l'observation d'une diminution de 37 % du taux d'hospitalisation associée à la grippe chez les 5 à 19 ans en Ontario apres l'intervention, comparativement à une augmentation 2,6 fois supérieure dans les provinces témoins durant la même période). Le programme ontarien était également associé à une diminution de l'utilisation du service d'urgence et des visites au cabinet du médecin liée à la P et G au sein du même groupe d'âge (visites au service d'urgence : RR = 0,29 [p < 0,001], reflétant une diminution de 48 % en Ontario comparativement à une augmentation concomitante par un facteur de 1,8 dans les provinces témoins; visites au cabinet du médecin : RR = 0,39 [p < 0,001], reflétant une diminution de 57 % en Ontario et une faible augmentation concomitante par un facteur de 1,1

dans les provinces témoins). Cette étude a examiné une saison grippale pré-intervention et trois saisons grippales post-intervention (échantillons recueillis tous les deux ans et regroupés pour faire la moyenne des trois saisons).

Une autre étude évaluant le programme ontarien a couvert sept saisons grippales post-intervention consécutives, comparant les régions de la province présentant des différences au niveau des taux de vaccination des enfants d'âge scolaire[32]. Outre les enfants d'âge scolaire, les taux de vaccination n'ont pas différé entre les groupes de comparaison. Dans cette étude, le taux de couverture vaccinale différentiel d'environ 10 % (39 % par rapport à 30 % chez les 12 à 19 ans et 36 % par rapport à 24 % chez les 4 à 11 ans) n'a été associé à aucune diminution du taux d'hospitalisation ni des visites au service d'urgence[iii]. Cette étude a fait état d'une réduction de 24 % des visites chez le médecin liées à la grippe chez les 12 à 19 ans (p = 0,03) et d'une augmentation de la couverture vaccinale, passant, selon les estimations, de 30 à 39 %. La réduction de 19 % de ce résultat chez les 4 à 11 ans (en association avec une augmentation de la couverture vaccinale passant de 24 à 36 %) n'a cependant pas atteint la signification statistique (p = 0,08).

Certaines études n'ont démontré aucune diminution significative de l'utilisation de soins de santé avec la vaccination. Une étude de cohorte prospective menée en milieu communautaire au Japon, échelonnée sur six saisons grippales consécutives et comprenant un total de 2 646 enfants âgés de 5 à moins de 6 ans (dont les données étaient analysées séparément de celles des autres enfants plus jeunes), n'a rapporté aucun effet significatif de la vaccination sur les taux d'hospitalisation liée à la grippe au sein de ce groupe d'âge[25], les auteurs soulignant cependant le taux d'hospitalisation déjà faible chez les enfants non vaccinés de ce groupe d'âge (taux cumulatif de 0,9 pour 100 enfants âgés de 6 ans). Une autre étude de cohorte prospective menée au Japon au sein du même groupe d'âge au cours d'une seule et même saison grippale antérieure n'a montré aucune diminution significative des visites chez le médecin liées à un SG grave chez les enfants vaccinés[31]. Toutefois, on ne sait pas avec certitude si cette étude a évalué les différences entre des groupes comparables. Une étude cas-témoins nichée dans une cohorte[33], étalée sur huit saisons grippales et évaluant les hospitalisations chez les enfants âgés de 6 mois à 18 ans atteints d'une infection grippale nécessitant une intervention médicale (cas hospitalisés et témoins non hospitalisés; ensemble des sujets recevant des soins médicaux pour leur grippe), a démontré que les VTI n'ont procuré aucune protection contre les hospitalisations chez ces enfants, étant plutôt associés à un risque accru d'hospitalisation près de trois fois supérieur. Cette étude comprenait une proportion élevée d'enfants atteints d'asthme ou d'une autre affection médicale à risque élevé, ce qui n'était pas le cas dans les groupes de comparaison (proportion de 38 % chez les sujets vaccinés, mais de seulement 20 % chez les sujets non vaccinés), ce qui a entraîné un biais lié aux affections médicales dans les résultats de l'étude. Également, la proportion de jeunes enfants au sein de ce groupe d'âge au moment de l'examen n'était pas claire.

En résumé, une étude écologique menée au Canada a montré que l'utilisation de soins de santé pour des incidents liés à la grippe chez les enfants et adolescents ontariens âgés de 5 à 19 ans prenant part au programme de vaccination de l'Ontario (couverture vaccinale relative

[iii] Dans le cadre de l'étude interprovinciale du même programme (Kwong, 2008), laquelle a montré une différence significative au niveau de ces résultats, le taux différentiel de couverture vaccinale a également été d'environ 10 %. Toutefois, ce chiffre ne peut être comparé directement avec le taux différentiel de couverture de l'étude de 2010, puisqu'il représente une comparaison pré-/post-intervention plutôt qu'une comparaison post-intervention seulement. Dans l'étude de 2008, le taux de vaccination post-intervention chez les adolescents ontariens âgés de 12 à 19 ans a été estimé à 31 % comparativement à 11 % dans les provinces témoins concomitantes.

supérieure au sein de ce groupe d'âge) a été réduite de 37 % comparativement au même groupe d'âge dans les autres provinces, durant la même période de temps évaluée. Cependant, les comparaisons entre les différentes régions de la province présentant une couverture vaccinale différentielle relativement faible n'étaient pas démontrables. Même si la méthodologie des études écologiques est sujette à de nombreuses mises en garde, ces résultats sont soulignés pour leur pertinence spécifique au Canada. Les études évaluant l'utilisation de soins de santé associée à la vaccination antigrippale chez les enfants n'ont pas toutes démontré des effets bénéfiques. Cependant, plusieurs de ces études incapables de démontrer de tels effets semblaient présenter des problèmes de qualité (validité interne et/ou externe des échantillons d'enfants en bonne santé âgés de 5 à 18 ans).

Une étude évaluant l'absentéisme scolaire en association avec la vaccination par un VTI dans une école primaire au Japon, menée durant une période de 24 ans au cours de laquelle la couverture vaccinale des élèves est passée de presque totale à quasi nulle, puis l'inverse, a démontré une corrélation inverse significative entre la couverture vaccinale des enfants et l'absentéisme (p = 0,0018) ou l'annulation des cours (congés d'école) (p = 0,0042; conformément à la politique d'annulation des cours en présence d'un taux seuil d'absents de 20 %)[34].

III.2.2 VTI - Résumé

En résumé, l'efficacité potentielle et réelle directe des VTI a été démontrée dans plusieurs études de type différent examinant les résultats liés à la grippe confirmée en laboratoire, durant diverses saisons grippales et à divers endroits géographiques. Les résultats relatifs à l'efficacité potentielle et réelle du vaccin dans ces études n'étaient pas nécessairement tous présentés contre « tout type de grippe » (par opposition à un ou plusieurs des composants individuels des virus grippaux). Par conséquent, l'efficacité potentielle et réelle estimée des vaccins dans les différentes études peut ne pas être comparable. Même si les estimations de l'efficacité potentielle et réelle des vaccins ont fréquemment fluctué entre 65 % et 85 %, elles ne semblaient pas uniformément élevées au cours des différentes saisons ou selon le site de l'étude. Certaines des études (mais pas toutes) incapables de démontrer des estimations élevées ou statistiquement significatives n'étaient probablement pas suffisamment puissantes. Dans l'ensemble, les études incluses dans le présent examen n'ont généralement pas réussi à démontrer une efficacité vaccinale réelle convaincante contre le SG, même si une des six études évaluant ce résultat a suggéré une efficacité réelle élevée (68 à 85 %) à cet égard. Une étude écologique portant sur le programme de vaccination universelle de l'Ontario a suggéré une association entre la couverture vaccinale accrue des 5 à 19 ans et l'utilisation réduite des soins de santé liée à la grippe au sein de ce groupe d'âge, comparativement aux autres provinces. De même, l'absentéisme scolaire a semblé inversement proportionnel à la couverture vaccinale des élèves lorsque ce résultat était examiné durant une longue période de temps couverte de façon variable par la vaccination (au Japon).

III.2.3 Efficacité potentielle et réelle directe des VVAI

Les études évaluant les résultats liés à l'efficacité potentielle et réelle directe des VVAI contre les résultats relatifs à la grippe confirmée en laboratoire sont présentées au Tableau 2. Dans le cadre d'un essai comparatif randomisé s'échelonnant sur quatre saisons grippales consécutives, l'EV estimée des VVAI contre les infections grippales de type A confirmées par culture chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 15 ans s'est révélé significative (67,7 %; IC de 95 % de 1,1 à 89,5; durant les années de circulation du virus H3N2; et 95,5 %; IC de 95 % de 66,7 à 99,4; durant les années de circulation du virus H1N1)[35]. Les valeurs de l'EV

stratifiées en fonction de l'âge n'étaient pas fournies, mais les sujets âgés de 6 à 15 ans représentaient environ 66 % des participants. Cette étude n'a pas évalué l'EV contre la grippe de type B, car les participants de tous les groupes de comparaison avaient reçu un vaccin inactivé contre la grippe de type B, et le VVAI utilisé était bivalent (souches de la grippe de type A seulement). D'ailleurs, ce VVAI n'était pas homologué (produit en laboratoire à des fins de recherche durant les années 1980 et différent du VVAI aujourd'hui offert sur le marché), ce qui suggère une mise en garde à l'égard de la validité de cette étude basée sur un essai effectué bien plus tôt.

Dans le cadre d'un essai communautaire comparatif, non randomisé et pluri-annuel, Piedra a fait état de la protection significative du VVAI contre la grippe confirmée par RT-PCR (p = 0,006) durant une saison, basée sur les échantillons de surveillance provenant d'une faible proportion de sujets de l'étude[36]. Bien que les données (19 cas positifs de grippe sur 55 enfants recevant le VVAI, et 127 cas positifs sur 231 enfants non vaccinés) n'étaient pas rapportées sous forme d'estimations de l'efficacité réelle du vaccin avec intervalles de confiance, l'estimation brute qui en a résulté montre un taux d'efficacité vaccinale réelle d'environ 37 %.

Une étude d'observation rétrospective évaluant 17 095 enfants âgés de moins de 18 ans, durant cinq saisons pré-intervention et deux saisons post-intervention, et comparant diverses régions du Tennessee (avec et sans programme de vaccination scolaire visant les enfants âgés de 5 à 17 ans) a fait état d'une efficacité vaccinale réelle de 27 % (IC de 95 % de 0,60 à 0,87) contre la grippe confirmée par test de dépistage rapide durant une des saisons d'intervention (2006-2007), mais d'aucune efficacité réelle significative durant l'autre (2005-2006; efficacité réelle du vaccin de 21 % non statistiquement significative)[37]. Durant la saison au cours de laquelle l'efficacité réelle du vaccin était significative (2006-2007), l'analyse du sous-ensemble des 5 à 11 ans par rapport à celui des 12 à 17 ans a montré une estimation ponctuelle supérieure d'environ 13 % chez les enfants plus vieux comparativement aux enfants plus jeunes; à noter toutefois que les intervalles de confiance des deux sous-ensembles d'âge se chevauchaient. Dans le cadre d'une autre étude comparant les cas de grippe confirmés par RT-PCR chez 887 enfants âgés de 5 à 12 ans du même comté d'intervention et durant la même saison (2006-2007) à ceux d'une région de comparaison différente, la cohorte prospective n'a montré aucune EV significative (p = 0,85), en dépit du test de détection par PCR soumis à tous les participants plutôt qu'à un petit nombre, et du fait que la couverture vaccinale (vérifiée) des individus du comté d'intervention était supérieure à celle du comté comparateur (44 % par rapport à 12 %)[38]. Ces résultats contradictoires mettent en évidence les lacunes des comparaisons interrégionales, pour la bonne raison que les régions témoins font partie de l'« équation » déterminant le résultat comparatif et que le statut vaccinal est rarement la seule variable à comparer entre les communautés, en dépit des tentatives des investigateurs de sélectionner des régions comparables et de vérifier l'équivalence théorique entre les groupes de comparaison.

Dans le cadre d'une étude cas-témoins (test négatif) plus récente, Treanor et ses collègues ont fait état de l'efficacité réelle significative du VVAI chez les jeunes enfants (2 à 8 ans), mais non significative chez les sujets plus vieux (9 à 49 ans)[39]. Bien qu'une efficacité réelle de 71 % (IC de 95 % de 50 à 83) ait été observée chez les 2 à 8 ans, on ne sait pas avec certitude si ces données étaient principalement basées sur la participation d'enfants âgés de moins de 5 ans, la fourchette d'âge visée par le présent examen. L'étude a signalé une efficacité réelle non significative du VVAI chez les sujets âgés de plus de 8 ans (9 à 49 ans; 42 %; IC de 95 % de -28 à 74). Toutefois, le nombre de cas vaccinés disponibles était restreint (n = 9), et

l'applicabilité des données aux enfants en tant que tels est incertaine, puisqu'aucune répartition plus précise des 9 à 49 ans par groupe d'âge n'était décrite pour les 9 cas ou les 34 sujets témoins.

En résumé, la recherche n'a pas permis d'extraire un grand nombre d'études évaluant l'efficacité potentielle et réelle directe du VVAI avec comme résultat la grippe confirmée en laboratoire dans le groupe d'âge spécifique des 5 à 18 ans. Deux études comprenant des proportions substantielles, ou peu claires, de jeunes enfants ont rapporté une estimation de l'efficacité potentielle et réelle de l'ordre de 68 à 95 %; toutefois, on ne sait pas avec certitude si le vaccin et/ou les considérations liées à l'âge des sujets permettent d'extrapoler ces résultats au VVAI aujourd'hui offert sur le marché et/ou aux sujets âgés de 5 à 18 ans. Certaines autres études ont par ailleurs fait d'état d'une efficacité réelle bien plus faible (de non significative à environ 37 %). Ces études portaient toutes spécifiquement sur des enfants âgés de 5 à 18 ans, mais souffraient possiblement de problèmes de qualité, tel un nombre insuffisant d'échantillons examinés ou la présence de facteurs de confusion.

Les six articles sur le VVAI présentant des résultats relatifs à l'efficacité potentielle et réelle directe du vaccin contre les MRAIM (figurant dans le Tableau 2) se rapportent tous aux trois saisons différentes du même essai comparatif non randomisé pluri-annuel (NCT00138294). Cet « essai sur le terrain réalisé dans le centre du Texas » a commencé en 1998 et est encore décrit comme actif sur le site Web ClinTrials.gov[iv]. Même s'il était conçu pour évaluer les effets de la vaccination des enfants d'âge scolaire sur le restant de la communauté (examiné conséquemment dans la section sur l'immunité collective), il a également évalué les effets directs du vaccin en comparant les enfants vaccinés et non vaccinés du même âge dans la région d'intervention (et/ou la région d'intervention par rapport à la région témoin), bénéficiaires d'un régime d'assurance maladie particulier. L'interprétation de ces études doit être faite avec circonspection, car trois articles ont rendu compte du même ensemble de données (saison 2000-2001)[40]-[42], alors que deux autres articles portaient sur un ensemble de données similaire (saison 2003-2004)[36][43]. Le dernier article, pour sa part, rapportait les données d'une saison ultérieure (2007-2008)[44].

Tous ces articles ont fait état d'une EV (potentielle et réelle) contre les MRAIM fluctuant de non significative (estimation) à 31 % chez les enfants âgés de 5 à 9 ans ou de 5 à 11 ans, et de non significative à 24 % chez les enfants âgés de 10 à 18 ans (données non rapportées pour l'ensemble des 5 à 18 ans).

Les principales observations de Gaglani et de Halloran (et leurs collègues respectifs) concernant la troisième saison de l'essai (2000-2001) étaient que le VVAI a démontré une efficacité réelle directe contre les MRAIM (14 % et 24 % chez les 10 à 18 ans et les 5 à 9 ans, respectivement, qui avaient reçu une dose pendant trois années consécutives[v], indépendamment du fait que les sujets témoins non vaccinés provenaient des communautés d'intervention ou des communautés témoins), et que la protection, en particulier dans le sous-groupe des 5 à 9 ans, semblait inclure des effets d'immunité croisée avec d'autres sous-types et se prolonger durant une deuxième saison post-vaccination[40][41]. Étant donné le modèle utilisé, la décision non aléatoire et potentiellement biaisée de mettre en culture les échantillons, le faible nombre de cas vaccinés, et finalement les proportions significativement différentes d'échantillons rapportés dans les groupes de sujets vaccinés et non vaccinés, on ne sait pas

[iv] Consulté le 10 janvier 2013

[v] Bien que pas nécessairement significative dans les sous-groupes qui avaient été vaccinés seulement durant l'année de l'étude ou durant l'année de l'étude et une année antérieure.

avec certitude si l'obtention des taux de MRAIM par l'application d'un score moyen aux données des échantillons de surveillance était valide pour estimer l'efficacité réelle (nettement supérieure) du vaccin.

Même si la vaccination des enfants durant trois saisons grippales était décrite dans trois articles évaluant l'efficacité réelle du vaccin contre les MRAIM durant la saison 2000-2001, l'efficacité réelle directe du vaccin, ainsi que les résultats compilés durant les deux premières saisons (1998-1999 et 1999-2000), n'ont été rapportés dans aucun de ces articles. Seul un diagramme à barres dans l'article de Piedra et ses collègues (Figure 2) affiche certaines données spécifiques aux enfants âgés de 5 à 17 ans, laquelle figure semble davantage montrer une augmentation plutôt qu'une diminution du risque relatif (RR) de MRAIM chez les 5 à 11 ans et les 12 à 17 ans de la communauté d'intervention. Cette impression subjective reste toutefois à vérifier au moyen de comparaisons numériques ou statistiques, puisque les valeurs et les analyses dans ces groupes d'âge n'ont pas été présentées[42]. À la place, les auteurs ont choisi de réunir ces groupes d'âge à ceux des adultes dans les données tabulées présentées. L'efficacité réelle du vaccin chez les 5 à 34 ans a été rapportée comme négative durant la saison 1998-1999 (1-RR = -0,06 [IC de 95 % de -0,11 à -0,01]) et non significative durant la saison 1999-2000 (1-RR = -0,03 [IC de 95 % de -0,08 à 0,02]), alors que la valeur durant la saison pré-intervention était de 0,02 (IC de 95 % de -0,04 à 0,94). Le vaccin a été décrit comme présentant une bonne correspondance avec les souches grippales en circulation durant ces deux saisons.

Le même ensemble de données (saison 2003-2004 de l'essai mené au Texas) a été examiné par Piedra et Halloran (et leurs collègues respectifs), mais avec des résultats différents[36][43], Piedra n'observant aucune efficacité réelle significative contre les MRAIM chez les 5 à 9 ans ou les 10 à 18 ans après avoir comparé les enfants vaccinés et ceux non vaccinés de la communauté d'intervention[vi], alors que Halloran faisait état d'une efficacité réelle significative de 31 % (IC de 95 % de 11 à 47) et de 24 % (IC de 95 % de 3 à 40) au sein des deux mêmes groupes et avec la même mesure de résultat[vii]. Il faut noter que l'étude de cette saison grippale particulière était compliquée par son arrivée anormalement hâtive qui a entraîné un chevauchement entre la période de vaccination et la période d'éclosion. Le scénario complexe de la vaccination de chaque individu en relation avec le début de leur MRAIM (le cas échéant) était contrôlé au cas par cas dans l'article de Halloran, contrairement à l'article de Piedra, ce qui suggère que l'efficacité réelle contre les MRAIM estimée dans l'article de Halloran était moins en proie aux facteurs de confusion potentiels (pouvant expliquer les résultats contradictoires). Bien que Halloran ait calculé une deuxième fois (article de 2007 présenté dans le Tableau 2) l'efficacité réelle du vaccin (valeur similaire à celle décrite dans l'article de 2003, utilisant un taux de MRAIM ajusté en fonction d'un échantillon de validation), on ne sait pas avec certitude si ce modèle d'ajustement a produit une estimation valide[viii].

[vi] Mais un effet de 13 % après comparaison des communautés (chez les 5 à 11 ans seulement).

[vii] Une différence significative a aussi été décrite dans le texte de l'article de Piedra (et non ses tableaux) pour l'ensemble des 5 à 18 ans combinés ou simplement le sous-groupe des 5 à 9 ans, mais seulement lorsque la définition d'incident passait de MRAIM à « P et G », résultat qui n'a pas été évalué dans l'article de Halloran. Cependant, la présence probable d'un facteur de confusion dans le modèle de calcul du taux d'incidents de Piedra (telle qu'examinée plus loin dans le paragraphe) rend incertaine la portée de cette observation.

[viii] À cause de certaines des raisons examinées concernant le calcul similaire effectué dans l'article de 2003 de Halloran pour la saison 2001-2002 du même essai, et aussi parce qu'il est possible qu'une grande proportion (environ le tiers) des résultats des enfants non vaccinés, présentés dans l'analyse de l'échantillon de surveillance du même groupe que celui examiné dans l'article de 2007 de Piedra, ait été exclue.

Mentionnons finalement Glezen et ses collègues qui ont analysé les résultats de la saison 2007-2008 du même essai (au Texas) (analyse plus détaillée dans la sous-section sur les effets collectifs), présentant des données sur l'efficacité réelle directe, mais n'ayant qu'un seul receveur du VVAI dans leur échantillon de surveillance[44].

Pour ce qui est de l'efficacité réelle directe du VVAI contre l'utilisation de soins de santé liée à une maladie associée à la grippe, deux études ont évalué les associations entre la prise d'un VVAI et les hospitalisations liées à une MRAIM ou à une MRAIM attribuable à la grippe, chacune ne démontrant aucune différence significative au niveau des taux d'hospitalisation entre les enfants des régions faisant l'objet d'une vaccination en milieu scolaire par le VVAI et les enfants des régions n'ayant pas un tel programme. Dans la première de ces études, Grijalva et ses collègues ont analysé les hospitalisations liées à une MRAIM attribuable à la grippe chez les enfants âgés de 5 à 17 ans durant cinq saisons pré-intervention et deux saisons d'intervention, dans deux régions (une possédant un programme de vaccination en milieu scolaire par le VVAI visant le groupe d'âge déjà mentionné et l'autre pas)[45]. Les taux de grippe et l'utilisation de soins de santé chez ces enfants étaient similaires dans les deux régions et étaient relativement stables durant les cinq saisons de référence. Durant les années de campagne vaccinale, les taux d'hospitalisation ne se sont pas non plus révélés différents chez les enfants âgés de 5 à 17 ans des deux régions, en dépit d'une couverture vaccinale par le programme scolaire atteignant de 41 à 48 % (selon les estimations) durant les deux saisons et l'absence d'un tel programme dans la région témoin. À noter que le statut vaccinal des participants de l'étude n'était pas déterminé de façon directe.

De façon similaire, dans la seconde étude, celle-ci de nature écologique, King et ses collègues ont évalué les effets associés à un programme de vaccination dans une école primaire du Maryland durant trois saisons, comparant les taux de couverture obtenus dans les écoles des différents comtés de l'État avec les indices d'utilisation des soins de santé[46]. Même si les taux de couverture ont varié de 3 à 46 % chez les enfants âgés de 5 à 11 ans dans les différents comtés, les auteurs n'ont observé aucune différence significative au niveau des taux d'hospitalisation liée à une MRAIM dans ce groupe d'âge même en présence d'une couverture accrue.

Les deux mêmes études ci-dessus évaluant les résultats relatifs aux hospitalisations ont également examiné les visites au service d'urgence pour les mêmes causes et au sein des mêmes groupes. À cet égard, Grijalva et ses collègues [45] ont rapporté une EV significative, l'étendue de cet effet étant presque identique chez les enfants plus jeunes âgés de 5 à 11 ans (33 %) et les enfants plus vieux âgés de 12 à 17 ans (34 %), en dépit d'une couverture plus faible par le VVAI chez les enfants plus vieux[ix]. À l'échelle de la population, la différence s'est traduite par environ cinq visites de moins au service d'urgence liées à la grippe pour 1 000 enfants de ce groupe d'âge. King (comme décrit plus haut pour les hospitalisations) a fait état d'une diminution de 8 % ($p < 0,0001$) des visites au service d'urgence liées à une MRAIM chez les 5 à 11 ans, pour chaque augmentation de 20 % du taux de couverture par le VVAI dans les écoles primaires[46].

En résumé, deux études ont présenté des données sur les résultats relatifs à l'utilisation de soins de santé, spécifiques au groupe d'âge des receveurs du programme de vaccination en milieu scolaire. Cependant, aucune n'a vérifié le statut vaccinal individuel des participants. Les

[ix] La couverture approximative de 48 % des élèves d'une école publique du comté de Knox durant la saison grippale 2006-2007 représentait, selon le rapport, 61 % des élèves de l'école primaire, mais seulement 26 % des élèves de l'école secondaire, ce qui montre une observance accrue dans les écoles primaires[37][59].

deux études ont montré une réduction significative des visites au service d'urgence liées à la grippe, mais aucun effet significatif sur les hospitalisations liées à la grippe au sein de ce groupe d'âge.

Six études (présentées au Tableau 2), aux méthodologies différentes et menées durant cinq saisons grippales différentes, ont évalué l'absentéisme scolaire à titre de résultat, démontrant toutes une réduction significative de ce résultat par l'entremise d'au moins un des indices utilisés pour le mesurer (ces études sont toutes présentées au Tableau 2[47]-[52]).

En guise de sommaire global des études sur l'efficacité potentielle et réelle du VVAI présentées plus haut, mentionnons qu'un faible nombre d'études de haut niveau se sont penchées spécifiquement sur le groupe d'âge des 5 à 18 ans pour fournir des données sur l'efficacité potentielle et réelle du VVAI contre la grippe confirmée en laboratoire. Un ECR, comprenant une prédominance de sujets de ce groupe d'âge, a rapporté une EV de 67,7 % (IC de 95 % de 1,1 à 89,5) durant deux saisons au cours desquelles circulait le virus H3N2, et une EV de 95,5 % (IC de 95 % de 66,7 à 99,4) durant deux saisons au cours desquelles circulait le virus H1N1[35]. Un essai comparatif non randomisé, mené en milieu communautaire et portant spécifiquement sur les 5 à 18 ans, a semblé indiquer une efficacité réelle nettement moindre du vaccin (environ 37 %, $p =< 0,5$), tout comme une étude rétrospective comparant un groupe expérimental et un groupe témoin composés d'enfants âgés de 5 à 17 ans, durant les saisons pré-intervention et les saisons de campagne vaccinale en milieu scolaire (estimations non significatives établies à 27 % [IC de 95 % de 0,60 à 0,87])[37]. En ce qui a trait à l'efficacité réelle du vaccin contre les MRAIM évaluée à titre de résultat, l'utilisation de différentes méthodes d'analyse et de différentes saisons de l'essai pluri-annuel mené dans le centre du Texas n'a pas toujours permis d'établir ou de prouver l'efficacité réelle directe du VVAI et, lorsqu'un taux d'efficacité réelle estimé appréciable était signalé, ce dernier n'a jamais dépassé 31 % chez les 5 à 9 ans (IC de 95 % de 11 à 47) ou 24 % chez les 10 à 18 ans (IC de 95 % de 3 à 40)[43]. Durant l'une des années de l'étude, les auteurs ont observé ces niveaux de protection, malgré une non-concordance entre la souche du vaccin et la souche du virus H3N2 en circulation et une saison grippale anormalement hâtive ayant coïncidé avec la campagne de vaccination. Les indices d'utilisation des soins de santé ont été peu étudiés dans ce groupe d'âge et avec ce type de vaccin, mis à part les deux études qui ont signalé une diminution des visites au service d'urgence liées à une MRAIM, sans toutefois rapporter d'effet sur les hospitalisations liées à une MRAIM. Un certain nombre d'études ont démontré l'efficacité réelle du VVAI contre l'absentéisme à l'école.

III.2.4 Efficacité potentielle et réelle indirecte des VTI

Les études sur l'efficacité potentielle et réelle indirecte des VTI chez d'autres membres de la communauté ou de la famille ont fait état de résultats à la fois positifs et négatifs.

Les études écologiques rétrospectives liées aux politiques de santé publique historiques et suggérant une efficacité réelle indirecte ont fait l'objet d'une grande attention dans la littérature. Voici un bref résumé du contexte pertinent, dérivé de divers articles : De 1977 à 1987, les enfants d'âge scolaire japonais ont été soumis à un programme de vaccination antigrippale obligatoire qui a permis d'obtenir une couverture vaccinale annuelle à l'échelle nationale de l'ordre de 50 à 85 %[34][53]-[55]. En 1987, une nouvelle loi a permis aux parents de refuser la vaccination à leur enfant, après quoi la couverture vaccinale a commencé à diminuer. En 1994, le programme a été officiellement interrompu après que des études de grande envergure ont seulement rapporté une faible efficacité réelle du programme de vaccination contre l'absentéisme scolaire. Cette année-là, le taux de vaccination chez les enfants a chuté à près

de zéro. Plusieurs études rétrospectives utilisant des statistiques nationales ont suggéré par la suite que le programme de vaccination pouvait effectivement s'avérer une politique publique efficace, tant pour ce qui est de l'efficacité réelle en milieu scolaire chez les sujets vaccinés[34] que pour ce qui est de l'efficacité réelle indirecte dans les groupes d'âge plus jeunes ou plus vieux (sujet examiné plus bas) qui, au moment du programme de vaccination en milieu scolaire, n'étaient eux-mêmes pas visés par la vaccination antigrippale (presque tout l'approvisionnement en vaccins du Japon était fourni aux enfants d'âge scolaire, et les autres groupes d'âge étaient très peu couverts, et ce, jusqu'à la modification de la politique interrompant le programme de vaccination des enfants d'âge scolaire).

La première de ces études, une étude écologique observationnelle (publiée en 2001 dans la revue *New England Journal of Medicine*) comparant la prise du vaccin antigrippal et les taux de décès excédentaires durant l'hiver sur une période de 50 ans au Japon, a démontré que la mortalité excédentaire, toutes causes confondues et due à la P et G, a diminué au Japon durant la mise en œuvre du programme, remontant par la suite une fois ce programme interrompu[53]. Les auteurs ont interprété les observations comme la preuve d'effets immunitaires collectifs chez les personnes âgées, malgré le fait que les données concernaient l'ensemble de la population et n'étaient pas réparties selon les groupes d'âge. L'étude a été critiquée pour ses lacunes méthodologiques, notamment le non-ajustement en fonction des changements socio-économiques et démographiques rapides survenus après la Deuxième Guerre mondiale, les estimations de la réduction de la mortalité dans cette étude étant fondées sur les taux de mortalité excédentaire due à la P et G observés en 1990 comparativement à ceux de 1960, alors que les taux de mortalité excédentaire liée à la grippe durant les années 1950-1960 diminuaient dramatiquement dans tous les pays en raison des changements socio-économiques de l'après-guerre. Les autres critiques visaient entre autres le fait que les effets de la circulation de la grippe n'étaient pas pris en considération, par exemple l'acquisition d'une immunité naturelle par l'ensemble de la population face aux souches en circulation durant la période suivant la pandémie de 1968 (chevauchement avec le début de la vaccination des enfants). Bien que ces facteurs de confusion potentiels puissent convenablement être liés à la diminution du taux de mortalité durant l'hiver survenue durant la période de vaccination, ils ne peuvent expliquer la raison pour laquelle les taux de mortalité excédentaire durant l'hiver ont soudainement augmenté de nouveau (alors qu'ils sont demeurés constants durant l'été) lorsque le programme de vaccination a cessé et que la prise de vaccins chez les enfants a chuté précipitamment à près de zéro. Les auteurs ont suggéré que la vaccination avait empêché la transmission de la grippe des enfants à leurs grands-parents, lesquels vivent souvent sous le même toit que leurs petits-enfants. Dans le cadre d'une étude similaire n'ayant également procédé à aucun ajustement susceptible de contrecarrer les nombreux facteurs de confusion potentiels, mais qui a décomposé les données sur la mortalité par groupe d'âge, Sugaya et ses collègues ont noté des tendances similaires en ce qui a trait à la diminution de la mortalité excédentaire chez les jeunes enfants (1 à 4 ans), taux qui s'est inversé lorsque la vaccination des enfants d'âge scolaire a cessé. Selon les auteurs, cela pourrait s'expliquer par les effets d'une immunité collective conférée aux frères et sœurs plus jeunes des enfants d'âge scolaire vaccinés[55].

Charu et ses collègues, ainsi que d'autres investigateurs, ont démontré que les estimations de la mortalité excédentaire étaient très sensibles à la fréquence de circulation des virus A/H3N2, un autre facteur de confusion potentiel non contrôlé dans les études décrites ci-haut, qui pourrait avoir influé sur les taux de mortalité accrus suivant la cessation du programme, au moment où ces souches commençaient à circuler plus fréquemment[56]. Ces auteurs ont effectué une nouvelle analyse des données sur la mortalité au Japon et aux États-Unis (spécifiques aux personnes âgées), durant et après le programme de vaccination des enfants

d'âge scolaire. Leurs résultats ont suggéré qu'une fraction importante de la mortalité accrue chez les personnes âgées après la cessation du programme de vaccination chez les enfants d'âge scolaire était probablement liée à la circulation plus fréquente des sous-types A/H3N2 graves apparus durant cette période. Ces auteurs ont également contrôlé rigoureusement les données en fonction de l'âge et de la population vieillissante (cinq groupes d'âge stratifiés chez les personnes âgées), en plus d'inclure des données supplémentaires sur la couverture vaccinale par groupe d'âge spécifique, et de contrôler d'autres facteurs de confusion potentiels non inclus dans l'étude de Reichert[53]. Ils ont également incorporé une évaluation statistique dans le modèle, par opposition à l'approche descriptive précédente. Leurs résultats sont demeurés constants et leurs conclusions correspondaient en général à celles de l'étude de Reichert voulant que la vaccination des enfants d'âge scolaire soit associée à des effets immunitaires collectifs chez les personnes âgées; une efficacité vaccinale réelle indirecte (statistiquement significative) de 36 % (IC de 95 % de 17 à 51) a été démontrée chez les personnes âgées, laquelle équivalait à environ 1 000 décès dus à la P et G évités chez les personnes âgées par saison grippale (chiffre pourtant nettement inférieur à celui estimé dans l'étude de Reichert, soit environ 10 000 décès évités par saison, lequel s'appliquait toutefois à la population totale plutôt qu'à des groupes d'âge stratifiés). Les bienfaits indirects estimés par Charu se sont traduits par 7,5 décès attribués à la grippe évités chez les personnes âgées pour 100 000 individus (IC de 95 % de 2,8/100 000 à 14,4/100,000).

Un ECR de haute qualité évaluant des grappes de cas au sein de communautés huttériennes du Canada (colonies anabaptistes rurales étroitement soudées dont l'âge scolaire va de 3 à 15 ans) a fait état d'une EV indirecte de 61 % (IC de 95 % de 8 à 83) contre la grippe confirmée par RT-PCR chez les membres non vaccinés des communautés de tous âges, lorsque les enfants âgés de 3 à 15 ans étaient soumis à une vaccination de masse[20]. La couverture moyenne chez ces enfants était de 83 % (fourchette de 53 à 100 %) dans les 22 colonies recevant le vaccin antigrippal. La couverture vaccinale contre la grippe dans le restant des communautés (individus présentant des affections à risque élevé, soit environ 10 %) était passablement faible, et était similaire dans les deux groupes de l'étude. Le modèle utilisé pour ajuster l'EV en fonction de facteurs de confusion potentiels a tenu compte de ce fait. Les effets indirects contre le SG ou les visites chez le médecin (pour une maladie respiratoire) au sein des communautés n'étaient pas significatifs, mais la prescription d'antimicrobiens a tout de même chuté significativement. Une analyse secondaire de l'EV indirecte contre l'augmentation quatre fois supérieure des titres d'anticorps a révélé une valeur inférieure à celle de l'analyse originale, mais une EV indirecte tout de même significative contre la grippe confirmée par analyse sérologique (20 %; IC de 95 % de 9 à 30) ou contre les symptômes de la maladie chez les personnes qui avaient présenté une augmentation quatre fois supérieure de leurs titres d'anticorps (12 %; IC de 95 % de 2 à 22)[57].

Les études évaluant l'efficacité réelle indirecte des VTI et qui ont rapporté des résultats négatifs comprenaient un ECR mené au sein de 119 ménages randomisés à Hong Kong, lequel a démontré que l'administration d'un VTI à l'un des enfants des ménages ne conférait aucune protection au restant de la famille comparativement au vaccin placebo (solution saline)[58]. Les résultats mesurés, soit la grippe confirmée par analyse sérologique, la grippe confirmée par RT-PCR, les symptômes du SG et les symptômes d'une IAVR, n'ont démontré aucune différence significative entre les ménages ayant un enfant vacciné et les ménages n'ayant aucun enfant vacciné.

Deux études écologiques menées en Ontario ont évalué les effets de faibles augmentations de la couverture des enfants d'âge scolaire dans le contexte d'un programme provincial de vaccination universelle, ainsi qu'il a été examiné précédemment dans la section portant sur

l'efficacité réelle directe[29][32]. Les bienfaits directs associés à la vaccination signalés plus haut n'étaient pas accompagnés de signes de protection indirecte correspondante chez les autres groupes d'âge relativement aux résultats rapportés, aucune différence significative n'étant observée en ce qui a trait aux hospitalisations et à l'utilisation du service d'urgence dues à la P et G dans tous les groupes d'âge individuels ou combinés. Paradoxalement, au lieu de conférer une protection aux autres groupes d'âge notés, l'augmentation de la vaccination chez les 5 à 18 ans a plutôt été associée à une augmentation significative des visites des enfants chez le médecin pour une P et G ou une autre maladie respiratoire.

III.2.5 Efficacité indirecte des VVAI

Deux études d'observation ont évalué les effets collectifs potentiels d'un programme de vaccination en milieu scolaire visant des écoliers âgés de 5 à 17 ans au Tennessee, se fondant sur les résultats relatifs à la grippe confirmée en laboratoire. Grijalva et ses collègues n'ont observé aucune différence significative entre les taux de grippe confirmée par test de dépistage rapide dans la région d'intervention et la région témoin chez les 0 à 4 ans, durant l'une ou l'autre des deux saisons à l'étude ou les deux saisons réunies[37]. Au cours de la première saison, 41 % des enfants âgés de 5 à 17 ans ont reçu le VVAI par l'entremise de la campagne de vaccination en milieu scolaire, pourcentage qui s'est élevé à 48 % durant la seconde saison. Une étude de cohorte prospective, réalisée durant la seconde saison dans le même comté d'intervention (mais avec une région témoin différente), a fait état d'une augmentation, plutôt qu'une diminution, des taux de grippe confirmée par RT-PCR dans le comté d'intervention chez les 0 à 4 ans ($p = 0,01$), en dépit de taux de vaccination similaires au sein de ce groupe d'âge dans les deux régions[38]. Une troisième étude conçue pour évaluer l'immunité collective associée à un programme de vaccination par un VVAI en milieu scolaire (un des articles portant sur l'essai sur le terrain mené dans le centre du Texas), et se fondant sur les taux de couverture vaccinale (y compris la couverture de fond par un VTI et la couverture par le programme de vaccination en milieu scolaire par un VVAI) dans les deux groupes de l'étude, n'a révélé aucune différence significative entre les communautés pour ce qui est du nombre d'échantillons mis en culture pour un cas de grippe soupçonné ni pour ce qui est de la proportion de cultures s'avérant positives pour la grippe, en dépit d'une différence de 51,3 % au niveau de la couverture vaccinale contre la grippe (75,8 % chez les 5 à 11 ans soumis à l'intervention comparativement à 24,5 % chez les enfants du même âge dans la région témoin)[44].

Trois articles (portant tous sur l'essai sur le terrain mené dans le centre du Texas) ont évalué les effets collectifs de la vaccination, analysant les taux de MRAIM chez les autres membres de la communauté après une campagne de vaccination en milieu scolaire ayant permis d'obtenir un taux de couverture de 48 %. Ces articles n'ont toutefois pas réussi à démontrer clairement comment les diminutions observées des taux de MRAIM étaient réellement attribuables à l'immunité collective. Par exemple, Piedra a attribué un risque significativement réduit de MRAIM (variant de 8 à 18 % [1-RR] sur une période de trois ans), observé chez des adultes âgés de 35 ans et plus, à un effet immunitaire collectif qui était censé protéger les enfants, mais qui, au bout du compte, n'a montré aucun effet protecteur chez ces derniers[42].

Gaglani et ses collègues[40] ont évalué la même saison que celle rendue compte par Piedra et ses collègues [42] dans le même essai (ci-dessus), présentant toutefois des données contredisant la présence d'effets immunitaires collectifs chez les camarades de classe des sujets vaccinés. Les membres non vaccinés (dont l'âge était admissible) de la communauté d'intervention, au sein de laquelle 9 765 de leurs pairs avaient été vaccinés (environ 48 % du groupe d'âge), présentaient des taux de MRAIM similaires à ceux observés chez les non-receveurs (dont l'âge était admissible) de la communauté de comparaison, connue dans son

ensemble pour n'avoir reçu aucun VVAI et pour être très peu couverte par le VTI. Les taux[x] chez les 5 à 9 ans étaient de 61,7 % comparativement à 59,7 % (différence inférieure à 2 %, légèrement en faveur de la communauté de comparaison), alors que chez les 10 à 18 ans, ils étaient de 32,2 % comparativement à 32,7 % (différence inférieure à 0,5 %, légèrement en faveur de la communauté d'intervention). L'effet immunitaire collectif potentiel de la vaccination de masse dans les écoles sur les taux de MRAIM observés chez les camarades de classe non vaccinés n'a pas été analysé, mais ne semblait pas apparent à première vue d'après les taux ci-dessus. Ces données provenaient de la même saison au cours de laquelle l'article 2005 de Piedra a fait état d'un effet de 15 % sur les taux de MRAIM chez les adultes âgés de plus de 35 ans (taux de 15,1 % dans la communauté d'intervention comparativement à 17,8 % dans la communauté témoin).

Au cours d'une saison ultérieure du même essai, Piedra a fait état d'un risque relatif significativement réduit de MRAIM après comparaison entre les comtés d'intervention et les comtés témoins, dans certains groupes d'âge durant la période d'éclosion grippale. Il a également présenté les valeurs de RR dans les mêmes groupes pour le restant de l'année (cas de MRAIM non associés à la grippe) en guise de comparaison, utilisant une période antérieure à l'éclosion grippale (fin juin à octobre) et une autre postérieure (fin décembre à juillet; taux normalisés exprimés en semaines-personnes)[36]. Les trois groupes d'âge (45 à 54 ans, 55 à 64 ans et plus de 64 ans) ont présenté un risque significativement réduit de MRAIM dans les communautés d'intervention, non seulement durant la période grippale, mais aussi durant les deux autres périodes (RR variant de 0,79 à 0,87), démontrant des différences constantes (incidence de MRAIM), non liées à la grippe ou à la vaccination des enfants, par rapport aux régions de comparaison. Les auteurs ont fait part de cette observation dans leur article et n'ont pas attribué le taux réduit de MRAIM chez ces adultes/personnes âgées aux effets immunitaires collectifs du programme de vaccination, remettant en question par le fait même l'attribution des diminutions similaires du risque de MRAIM chez les adultes et les personnes âgées de la même communauté d'intervention (par rapport à la même communauté témoin) deux saisons plus tôt[42] et quatre saisons plus tard[44]. Cet article a également fait état d'une diminution du risque de MRAIM spécifique à la période grippale (n'englobant pas les autres périodes)[36], dans un autre groupe d'âge de sujets non vaccinés : risque réduit de 9 % chez les 35 à 44 ans (RR = 0,91; IC de 95 % de 0,83 à 1,00).

Au cours d'une saison ultérieure du même essai (décrit plus haut dans la partie portant sur les résultats relatifs à la grippe confirmée en laboratoire), les taux réduits de MRAIM (6 à 15 %) au sein de la communauté d'intervention (attribués par les auteurs à l'immunité indirecte procurée par la vaccination des enfants) n'ont pas semblé être corroborés par les données, la Figure 2 montrant des différences de taux de MRAIM entre les communautés avant même le début du programme de vaccination, lesquelles différences ont persisté durant toute la période non grippale suivant l'épidémie, avec un rapport de risque presque identique à celui de la période grippale (0,91, IC de 95 % de 0,88 à 0,93; estimation ponctuelle de 0,90 durant la période grippale)[44]. L'absence d'effet sur les taux plus spécifiques de grippe confirmée en laboratoire au sein de la communauté (examinée précédemment) va également à l'encontre des conclusions des auteurs.

L'utilisation des soins de santé (pour un SG, une MRAIM ou une P et G) a été analysée comme résultat dans plusieurs études portant sur l'efficacité réelle indirecte des VVAI. Deux études ont évalué les effets des programmes de vaccination des enfants d'âge scolaire sur les hospitalisations liées à la P et G, en particulier chez les personnes âgées. Talbot et ses

[x] Corrigés pour le nombre d'enfants et le nombre de jours de collecte de données sur les MRAIM.

collègues n'ont signalé aucune différence significative au niveau des hospitalisations associées à la grippe confirmée chez les personnes âgées de 65 ans et plus dans le comté soumis à l'intervention (où environ 48 % des enfants d'âge scolaire avaient été vaccinés dans le cadre d'un programme scolaire, en plus des autres enfants vaccinés en dehors du programme)[59]. En revanche, les auteurs ont signalé une diminution des hospitalisations chez les 50 à 64 ans. Toutefois, le taux estimé n'était basé que sur quatre cas dans le comté d'intervention, ce qui est trop peu pour en arriver à des estimations précises dans la population. Qui plus est, les auteurs ont démontré des taux de vaccination antigrippale significativement plus élevés chez les sujets plus vieux, dans le comté d'intervention. L'ensemble de ces données remet en question l'interprétation de ces résultats indiquant une protection indirecte des adultes plus âgés au moyen d'un programme de vaccination chez les enfants d'âge scolaire.

Grijalva et ses collègues ont évalué les taux initiaux de couverture vaccinale scolaire dans des communautés témoins et d'intervention avant la mise en œuvre d'un programme de vaccination, puis durant deux saisons d'intervention (41 % et 48 % durant les saisons 2005-2006 et 2006-2007, respectivement), ne révélant aucune différence significative chez les 50 à 64 ans ni chez les 65 ans et plus pour ce qui est des hospitalisations ou des visites au service d'urgence pour une MRAIM attribuée à la grippe[45].

McBean et ses collègues ont comparé les mêmes régions et les mêmes saisons d'intervention que Grijalva (2010) (plus une autre saison supplémentaire), mais au moyen d'une source différente de données (dossiers administratifs de Medicare, comparativement aux dossiers d'hôpitaux de l'étude précédente), afin d'évaluer les effets immunitaires collectifs potentiels sur la réduction de la maladie liée à la grippe chez les personnes âgées après la mise en œuvre des campagnes de vaccination en milieu scolaire[60]. Ces investigateurs ont procédé à une évaluation inhabituellement minutieuse de l'état de santé, des différences historiques entre les communautés et d'autres facteurs de confusion potentiels au sein de leurs populations à l'étude (personnes âgées du comté d'intervention par rapport au comté témoin)[xi], fournissant un puissant rappel des répercussions potentielles de tels biais sur les résultats d'étude. Ils n'ont observé aucune différence significative au niveau des taux d'hospitalisation pour une P et G chez les résidents âgés (plus de 65 ans) du comté d'intervention durant les trois années d'intervention, une fois les données ajustées pour ces biais, par opposition aux différences statistiquement significatives notées avant la prise en compte des biais. Fait notable, les taux d'hospitalisation liée à une P et G n'affichaient aucune différence significative après l'évaluation de toutes les personnes âgées hospitalisées ou du sous-groupe vacciné contre la grippe seulement.

Hull et ses collègues ont examiné les hospitalisations liées à une P et G, de même que les consultations externes et les visites au cabinet du médecin pour une MRAIM, chez des participants au régime d'assurance médicale Medicare âgés de 65 à 99 ans dans des comtés d'intervention et de témoins de deux États américains, durant cinq ou six saisons initiales (pré-intervention) de comparaison, puis durant une ou deux saisons d'intervention selon l'État[61]. Le taux de couverture vaccinale par les programmes de vaccination des enfants d'âge scolaire variait de 41 % à plus de 50 % durant les années et dans les régions d'intervention, et aucune différence significative n'a été démontrée au niveau du nombre de consultations externes et de visites au cabinet du médecin durant les trois saisons d'intervention examinées (régions d'intervention). Quant aux taux d'hospitalisation associés à la vaccination des enfants d'âge

[xi] Bon nombre des études examinées évaluant les VVAI ont comparé différentes communautés avec ou sans programme de vaccination en milieu scolaire, mais aucune n'a ausculté les facteurs de confusion potentiels à ce niveau précis de détail.

scolaire, ils étaient variables (significativement inférieurs durant une saison, significativement supérieurs durant une autre saison, et absence de différence durant la troisième) (fait à noter, les résultats statistiques n'étaient pas corrigés pour les comparaisons multiples).

King et ses collègues ont évalué les dossiers de tous les hôpitaux de tous les comtés de l'État du Maryland durant trois saisons grippales et n'ont rapporté aucune différence significative au niveau des visites au service d'urgence liées à une MRAIM (durant la période d'éclosion de grippe) ni au niveau des taux de mortalité, dans tous les groupes d'adultes âgés de 50 ans et plus, en association avec les taux différentiels de couverture par un programme de vaccination des enfants d'âge scolaire dans les différents comtés de l'État[46]. En revanche, le programme a été associé à des effets significatifs sur les taux d'hospitalisation liée à une MRAIM durant la période d'éclosion grippale; toutefois, ces effets consistaient en une augmentation plutôt qu'en une diminution. Des augmentations significatives du nombre d'hospitalisations chez les jeunes enfants (âgés de 0 à 4 ans) ont aussi été notées durant cette étude.

Une autre étude a également montré une augmentation paradoxale significative du nombre d'hospitalisations liées au SG en présence d'un programme de vaccination antigrippale chez les enfants d'âge scolaire, cette fois-ci dans le cadre d'un essai multicentrique de grande envergure, contrôlé par grappe dans quatre États américains (à noter cependant que les données ne concernaient pas spécifiquement les personnes âgées ou les enfants, puisque l'âge n'était pas décomposé au-delà de la séparation adultes/enfants, y compris à l'intérieur des ménages)[48]. On ne sait pas avec certitude si l'analyse *a posteriori* qui a examiné les portions des données non contrôlées par grappe, ne démontrant aucune signification statistique au niveau de la même mesure, peut être considérée comme valide. Fait étonnant, cette sous-analyse non contrôlée par grappe (vraisemblablement plus biaisée) fournissant ce résultat inattendu est citée alors même que les auteurs soulignent avec justesse la supériorité de la méthodologie (contrôle par grappe) conçue pour contrôler les biais intercommunautaires tout au long de l'article.

L'étude ci-dessus a également démontré des diminutions significatives des visites chez le médecin ou dans les cliniques (signalées par questionnaire) pour un SG chez les enfants (y compris les enfants d'âge scolaire soumis à un programme de vaccination scolaire et leurs frères et sœurs plus jeunes et/ou plus vieux), ainsi que des diminutions significatives des symptômes du SG et du recours aux médicaments (ou autres remèdes) contre le SG rapportés par les familles ($p < 0,0001$)[48].

Une autre observation paradoxale a montré que les visites au service d'urgence liées à une MRAIM (chez les 18 à 34 ans), significativement inférieures dans la communauté d'intervention comparativement à la communauté témoin durant cinq saisons pré-intervention, ont relativement augmenté lorsque la couverture vaccinale des enfants a augmenté durant deux saisons d'intervention, alors que les taux des communautés de comparaison ne montraient aucune différence significative[45].

Trois études ayant évalué l'absentéisme ont fait état de réductions significatives de ce résultat avec la vaccination des enfants d'âge scolaire. King et ses collègues ont démontré certaines réductions des taux d'absents dans les familles (par exemple, un enfant vacciné, ou encore un autre enfant ou adulte du même ménage)[47][48]. Finalement, Davis (2008) a rapporté une diminution significative de l'absentéisme dans les écoles secondaires en présence d'un programme de vaccination ciblant uniquement les enfants d'écoles primaires [51].

III.2.6 Résumé de l'efficacité réelle indirecte du VVAI

En résumé, les trois articles examinant l'efficacité réelle indirecte du vaccin contre la grippe confirmée en laboratoire ont été incapables de démontrer une réduction de ce résultat dans les groupes évalués. Les articles portant sur trois saisons d'un essai communautaire comparatif et non randomisé n'ont démontré aucune réduction (ou une faible réduction tout au plus, soit de 6 à 15 %) des taux de MRAIM dans les communautés ou au sein des différents groupes d'âge spécifiques de ces communautés. Toutefois, on ne sait pas avec certitude si les effets étaient attribuables à l'immunité collective générée par la vaccination des enfants d'âge scolaire. Le seul essai contrôlé par grappe parmi ces divers essais communautaires a rapporté des diminutions des symptômes du SG et plusieurs indices d'utilisation de soins de santé liée à la grippe chez les familles dont les enfants avaient été soumis à un programme de vaccination en milieu scolaire (les indices chez les familles représentaient une mesure mixte [directe et indirecte] plutôt qu'indirecte seulement, puisque les enfants dans les écoles d'intervention étaient également inclus dans les mesures de résultats). Cet essai a également fait état d'une augmentation significative des taux d'hospitalisation associés au programme de vaccination. Plusieurs autres études ont également noté des augmentations paradoxales de l'utilisation de soins de santé associée à la grippe. Cinq études ont analysé l'utilisation de soins de santé chez les personnes âgées en association avec les programmes de vaccination des enfants d'âge scolaire de la même communauté. Trois de ces études n'ont observé aucun effet significatif, alors que la quatrième a signalé des effets contradictoires (entre autres une absence d'effet sur les hospitalisations, ainsi qu'une diminution et une augmentation des hospitalisations) et la cinquième (qui a également étudié des groupes plus jeunes), une augmentation des hospitalisations dans tous les groupes d'âge (et en particulier chez les adultes plus âgés). Des augmentations paradoxales au niveau du recours au service d'urgence pour des incidents respiratoires ont également été notées chez des adultes plus jeunes en association avec un programme de vaccination visant les enfants d'âge scolaire (liées à des différences intercommunautaires historiques).

III.3 Immunogénicité

Trois essais comparatifs et randomisés, un essai non randomisé et un essai clinique ouvert post-commercialisation, portant sur l'immunogénicité des VTI et les VVAI, ont été inclus dans les Tableaux 3 et 4. Ensemble, ces études confirment que le vaccin contre la grippe saisonnière est immunogène chez les enfants de 5 à 18 ans. Cependant, comme leurs données contribuent peu à l'information déjà recueillie démontrant l'efficacité potentielle et réelle des vaccins, ces essais ne feront pas l'objet d'une discussion étendue. Le lecteur est prié de consulter les tableaux pour de plus amples détails pouvant être d'intérêt.

Une étude d'immunogénicité (Gilca et collègues) non incluse dans les tableaux, mais d'intérêt potentiel [62], a montré que le VTI administré durant la saison 2010-2011 était hautement immunogène dans un échantillon de commodité composé d'enfants âgés de 10 ans et moins (dont environ 34 % étaient âgés de 6 à 10 ans) qui avaient reçu le vaccin contre le virus H1N1 pandémique au cours de la saison précédente.

III.4 Innocuité

III.4.1 Réactogénicité et effets indésirables – VTI

Le Tableau 5 présente les données sur la réactogénicité et les effets indésirables de neuf études, y compris quatre essais comparatifs randomisés[35][63]-[65], deux essais ouverts[66][67] comparant l'administration d'une dose à celle de deux doses, et trois analyses centrées sur les cas[68]-[70], aucune ne signalant de décès. Des effets indésirables graves (EIG) ont été rapportés chez 1,3 % et moins de l'ensemble des enfants vaccinés[35][63]-[65][67], et dans deux études, chez 0,2 % et moins des enfants vaccinés[35][63]. Un seul de ces EIG (trouble convulsif dans une étude) a été considéré par les investigateurs comme potentiellement lié à la vaccination chez les 5 à 18 ans[64]. Les EIG jugés par les investigateurs comme non associés à la vaccination étaient classés pour la plupart dans la catégorie des infections (p. ex. pneumonie, candidose, etc.) dans un article[64]. Par ailleurs, la majorité des effets réactogènes et des effets indésirables locaux et systémiques étaient décrits comme légers à modérés, et transitoires. Les effets fréquemment signalés comprenaient douleurs musculaires, maux de tête, fatigue, symptômes de rhume et douleurs au point d'injection. De même, dans le cadre de sondages téléphoniques sur les effets indésirables, réalisés après la première année du programme de vaccination antigrippale (financé par le gouvernement du Canada) visant les nourrissons, les tout-petits et les membres du même ménage (surtout les adultes, mais aussi les frères et sœurs des enfants), les effets ressortant le plus (taux supérieurs à 5 % ou significatifs) chez les membres vaccinés des ménages étaient les douleurs musculaires et l'inconfort au niveau du bras[71].

Trois études centrées sur des cas (incluses dans le Tableau 5) n'ont relevé aucun signe de problème d'innocuité[68] ni signe apparent de problèmes d'innocuité prédéfinis[69][70], après examen du moment de survenue des effets indésirables en lien avec la date de réception du vaccin. Les doutes relatifs à la qualité de deux de ces études (France et Rowhani) sont examinés dans le Tableau 5[68][70]. L'analyse de Greene n'a noté aucun signe lié aux divers effets prédéfinis, y compris la paralysie de Bell, le SGB, les réactions anaphylactiques, les convulsions, les allergies et autres. Cependant, les auteurs ont noté des lacunes au niveau de la puissance statistique de certaines études[69]. Dans le cadre d'une étude de surveillance prospective menée durant la saison grippale 2009-2010, Lee et ses collègues n'ont pas noté non plus de signe de problème d'innocuité prédéfini, au moyen de la base de données Vaccine Safety Datalink (regroupant les données d'environ 9,2 millions d'adultes et d'enfants américains membres d'un régime d'assurance maladie)[72]. Même si le nombre et l'âge des enfants n'étaient pas spécifiés, une figure a suggéré qu'environ 28 % des enfants avaient reçu le VTI.

Dans le cadre d'une étude cas-témoins prospective, Grimaldi-Bensouda et ses collègues ont examiné tous les cas incidents de SGB relevés dans 46 hôpitaux régionaux majeurs de France et 6 des 9 principaux centres pédiatriques du pays durant trois saisons, afin d'évaluer le risque de SGB chez les sujets vaccinés[73]. Aucun risque significatif associé à la prise du VTI n'a été rapporté. Seulement huit enfants faisaient partie de la population de l'étude (constituée à 95 % d'adultes) et leur statut vaccinal n'était pas clair, ce qui remet en question l'applicabilité de l'étude aux fins du présent examen. Toutefois, cette étude est mentionnée, car il peut être rassurant de savoir qu'en dépit de la description des auteurs relative à la couverture nationale étendue en milieu hospitalier et de l'inclusion des sujets âgés de 18 ans et moins dans les recommandations annuelles des listes de vaccination du pays, peu de cas de SGB ont été rapportés chez les enfants et aucune relation apparente avec la vaccination antigrippale n'a été observée. De même, Stowe et ses collègues n'ont noté aucun signe de risque accru de SGB après l'administration de vaccins contre la grippe saisonnière, dans l'échantillon total ajusté en fonction de l'âge et dans le sous-groupe d'enfants âgés de moins de 16 ans, au sein duquel, fait

notable, cette série de cas (utilisant tous les cas de SGB apparaissant dans les 90 jours suivant la vaccination, inscrits dans la General Practice Research Database du Royaume-Uni de 1990 à 2005) a détecté une incidence nulle[74].

Aucun de ces articles n'a rapporté de signe de problèmes d'innocuité significatifs autres qu'un problème lié au syndrome oculo-respiratoire (SOR) en lien avec un vaccin spécifique administré au Canada durant la saison 2000-2001 (dans une étude, taux similaires chez les enfants diabétiques et leurs frères et sœurs non diabétiques, comme il est précédemment noté chez les adultes)[75].

Au moyen des données du système VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System), un examen couvrant 17 années aux États-Unis a analysé les rapports spontanés d'effets indésirables suivant la vaccination par un VTI comparativement aux incidents rapportés avec d'autres vaccins[76]. En raison des changements de codes dans la base de données suivant l'année 2006, les données ont été présentées séparément, la première période couvrant les 16 premières années (1990 à 2006; chez les 2 à 17 ans ou les 5 à 17 ans), et la seconde, une seule et même année (2008-2009) chez les 5 à 17 ans. Fait notable, la première période précédait les recommandations élargies aux États-Unis incluant les enfants en bonne santé sur la liste des receveurs recommandés pour le vaccin antigrippal, alors que la seconde période suivait la modification de la recommandation incluant dorénavant sur cette liste les enfants en bonne santé âgés de 5 à 18 ans. L'information relative au nombre d'enfants vaccinés par le VTI durant cette période de temps n'était pas complète, mais indiquait tout de même un total estimé de 5 100 647 vaccinations antigrippales chez les 5 à 18 ans durant la saison 2004-2005 et un total estimé de 13 525 134 vaccinations antigrippales chez les 5 à 18 ans durant la saison 2008-2009. Les principales observations de l'examen concernant les enfants en bonne santé âgés de 5 à 18 ans étaient les suivantes :

- Aucun signalement de nouvel effet indésirable ou effet indésirable inattendu.
- Deux signes seulement d'incident potentiellement lié au vaccin chez les 2 à 17 ans :
    1. Erreurs de médicament (le plus fréquemment signalées chez les enfants âgés de moins de 5 ans [19 %] comparativement aux 5 ans et plus [3 %], et non associées à des effets indésirables), les plus courantes étant l'administration du mauvais vaccin pour la fourchette d'âge et l'administration de doses inadéquates.
    2. Signalement disproportionné de cas de SGB, interprété par les auteurs comme suggérant le bien-fondé d'une surveillance continue et non comme un résultat causé par la vaccination.
- Total de 1 235 effets rapportés chez les 5 à 17 ans de 1999 à 2006 (âge médian de 10 ans, et proportion de femmes de 48 %) :
    - 5 décès (tous des enfants présentant une affection chronique);
    - 148 effets graves (12 %), parmi lesquels 7 cas de SGB vérifié (5 principaux : fièvre, vomissements, maux de tête, douleur et convulsions);
    - 1 087 effets non graves (5 principaux : réaction au point d'injection, fièvre, vasodilatation, urticaire et douleur);
- Total de 506 effets rapportés chez les 5 à 17 ans durant la saison 2008-2009 :
    - 2 décès (découlant d'une infection grippale confirmée);
    - 34 effets graves (6,7 %), parmi lesquels 3 cas de SGB vérifié, 3 réactions anaphylactiques et 2 cas de convulsions non fébriles d'apparition récente;
    - Parmi les enfants présentant un effet grave, 35 % avaient reçu un autre vaccin le même jour.

Même si le nombre de rapports en 2008 représente presque la moitié de celui des 16 saisons combinées de la période d'analyses précédente, les conclusions relatives à l'incidence potentielle ne peuvent être tirées de ces données en raison de la nature spontanée et quelque peu subjective des déclarations, et de l'information manquante ou incomplète relative au nombre estimé de vaccins administrés.

Dans l'ensemble, le VTI a été considéré comme sécuritaire et bien toléré, comme il est décrit plus haut. En outre, aucun problème d'innocuité n'a été noté dans les études portant sur les enfants qui ont reçu le VTI de la saison 2010-2011 suivant la réception du ou des vaccins antipandémiques[77][78].

III.4.2 Réactogénicité et effets indésirables – VVAI

Le Tableau 6 présente les données sur la réactogénicité et les effets indésirables de sept études, y compris un ECR contrôlé par placebo et deux ECR contrôlés par comparateur actif[35][79][80], un essai non randomisé contrôlé par grappe[48], un essai ouvert de phase IV contrôlé par comparateur actif[81] et un essai prospectif post-commercialisation comprenant divers témoins (placebo, VTI, soi immunologique)[82].

Les taux d'EIG, quelle que soit la cause, étaient égaux ou inférieurs à 0,2 %, et tous les groupes de comparaison (placebo ou autre vaccin) des études s'équivalaient. Les investigateurs de la plupart des études n'ont considéré aucun EIG comme potentiellement lié à la vaccination. Une étude sur le terrain a signalé un effet potentiellement lié à la vaccination chez un enfant[80], alors qu'un ECR en signalait deux (paralysie de Bell et crise paroxystique non spécifique)[82].

La plupart des études n'ont démontré aucune différence de taux d'effets indésirables par rapport aux groupes de comparaison jugée par les auteurs comme évoquant un problème d'innocuité. Un ECR a révélé une augmentation significative de quatre effets indésirables nécessitant des soins médicaux (EIM) dans un milieu de soins de santé chez les 9 à 17 ans, c'est-à-dire visites au service d'urgence pour une maladie respiratoire aiguë, pour un incident gastro-intestinal et pour une douleur abdominale, et consultations dans une clinique pour une adénite/adénopathie[79]. Fait à noter, l'étude utilisait un vaccin d'une seule et même saison (2000) et avant son homologation, et a effectué plus de 500 comparaisons sans aucun ajustement statistique pour comparaisons multiples. En revanche, dans le cadre d'une étude plus récente examinant un ensemble de données beaucoup plus grand (plus de 50 000 participants) durant plusieurs saisons (de 2003-2004 à 2007-2008), les auteurs ont signalé qu'aucune tendance relative à des différences de taux parmi les 48 EIM ayant démontré des différences significatives (augmentations ou diminutions) entre les groupes de comparaison ne suggérait la présence d'un problème d'innocuité lié au VVAI[82]. Des effets liés à une réactogénicité ont été signalés dans une proportion de participants allant jusqu'à 75 % selon l'effet, le groupe d'âge et l'étude; ces effets étaient le plus fréquemment des symptômes de rhume transitoires, tels un écoulement/congestion nasale, une toux, un mal de gorge ou un mal de tête.

Lee et ses collègues n'ont signalé aucun signe de problème d'innocuité lié au VVAI dans le cadre d'une étude de surveillance prospective reposant sur la base de données Vaccine Safety Datalink (environ 9,2 millions d'adultes et enfants américains membres d'un régime d'assurance maladie)[72]. Bien que le nombre et l'âge des enfants n'étaient pas décrits, une figure a suggéré qu'environ 8 % d'entre eux avaient reçu le VVAI.

La recherche documentaire n'a extrait aucun rapport récent basé sur le système VAERS portant spécifiquement sur l'innocuité du VVAI chez les 5 à 18 ans. Cependant, Izurieta (2005), par suite d'une analyse de ces rapports spontanés d'effets indésirables chez les 2 à 70 ans (âge moyen de 26 ans) durant les deux premières années suivant l'homologation du VVAI, a noté la présence de certains effets chez les enfants. Sa conclusion générale voulait cependant qu'il n'existe pas de preuve de risques graves inattendus liés à ce vaccin lorsque ce dernier est utilisé selon les indications approuvées[12]. Muhammad (2011), examinant les rapports du système VAERS associés au VTI, a noté pour sa part que les rapports sur le VVAI, qui étaient inclus dans le groupe de comparaison de cette étude, constituaient moins de 1 % de tous les rapports de la base de données VAERS chez les enfants âgés de 2 à 17 ans, en date du 30 juin 2006[76]. L'interprétation des résultats doit être faite avec circonspection en ce sens que bien que la figure soit pertinente au contexte dans lequel elle est présentée (c.-à-d. VTI par rapport aux vaccins de comparaison durant une période historique comprenant de nombreuses années précédant l'homologation du VVAI), cet article n'indique pas clairement le pourcentage de rapports sur le VVAI dans ce groupe d'âge ayant été comparés aux rapports sur les autres vaccins, au cours de la période post-homologation du VVAI seulement.

III.4.3 Résumé – Réactogénicité et effets indésirables

Les investigateurs dans tous les articles, inclus dans les tableaux de données probantes connexes, portant sur la réactogénicité et/ou les effets indésirables ont considéré le VTI et le VVAI comme sécuritaires et bien tolérés chez les sujets âgés de 5 à 18 ans. Ces études n'ont signalé aucun décès ni EIG, quelques-unes indiquant tout au plus un faible taux d'EIG. Les EIG rapportés étaient pour la plupart considérés par les investigateurs comme non liés à la vaccination. La majorité des effets indésirables (locaux ou systémiques) et des effets liés à une réactogénicité étaient considérés comme non graves, légers à modérés, et transitoires. Les conclusions des autres études allaient également en faveur de l'innocuité et de la tolérabilité générales de la vaccination, mais leur échantillon d'enfants était soit inconnu soit trop restreint. La rareté de certains des effets pose des problèmes de puissance statistique, en dépit du nombre élevé de doses de vaccin analysées. Un examen des rapports du système VAERS, échelonné sur une période de 16 ans et portant sur des enfants âgés de 5 à 18 ans (dernière saison : 2008-2009), n'a détecté aucun nouvel effet indésirable, ou inattendu, préoccupant.

III.4.4 Innocuité – Risque d'autres infections

Grippe hétéro-sous-typique

Plusieurs études menées au Canada durant la pandémie de 2008-2009 ont abondé dans le même sens, indiquant un risque accru d'infection par le virus H1N1 associé à la prise antérieure d'un VTI contre la grippe saisonnière[17][83]. Même si certains facteurs de confusion potentiels (notamment le faible nombre d'enfants vaccinés par le VTI) ne pouvaient être éliminés, l'évaluation approfondie de ces derniers a rapporté avec conviction renforcée les mêmes observations générales[84], notamment dans le cadre de deux autres études (dont un ECR), lesquelles ont également démontré un risque significativement accru d'infection grippale pandémique chez les 12 à 18 ans au Japon[85] et les 1 à 15 ans à Hong Kong cette année-là[58][xii]. Durant l'année suivant cette étude (menée durant la deuxième vague d'activité pandémique)[23], les auteurs ont fait état de la protection conférée par le VTI saisonnier contre la

[xii] La marque du vaccin utilisé à Hong Kong était la même que celle d'un vaccin utilisé au Canada. Il convient également de noter que bien que les enfants vaccinés par le VTI démontraient un risque significativement accru de grippe pandémique dans cet article (RR de 2,58 à 2,74 selon les ajustements), les conclusions tirées par les auteurs ne reflètent pas cette observation.

grippe pandémique. Toutefois, l'observation n'était appuyée que par des données sérologiques (données confirmées par PCR montrant une EV non significative de -0,32), et les résultats des séroréactions semblaient renfermer un facteur de confusion potentiel causé par le nombre inégal d'infections pandémiques antérieures entre les groupes.

Les études qui ont inclus des enfants âgés de 5 à 18 ans du Royaume-Uni, de l'Australie, de l'Espagne et des États-Unis n'ont pas réussi à détecter un effet significatif de la vaccination par le VTI sur le risque d'infection par le virus H1N1 pandémique[86]-[90]. Deux de ces études ont rapporté une diminution respective du risque d'infection (en France)[91] et d'hospitalisation (en Argentine)[92] par le virus H1N1. Rosella (2011) a émis une mise en garde contre les nombreux facteurs de confusion apparents dans certaines de ces études[84].

Le mécanisme expliquant le risque accru d'infection par le virus H1N1 suivant l'administration d'un VTI n'est pas élucidé.

III.5 Résumé

L'efficacité potentielle et réelle des VTI démontrée chez les enfants et adolescents âgés de 5 à 18 ans s'est fréquemment située entre 65 à 85 %. L'efficacité potentielle et réelle des VVAI a été démontrée de façon moins concluante dans les études satisfaisant aux critères d'inclusion du présent examen documentaire, s'établissant à moins de 40 % dans toutes les études examinées sauf une. Les études sur les VVAI incluses dans le présent examen avaient tendance à être plus spécifiques aux sujets âgés précisément de 5 à 18 ans comparativement aux articles sur les VTI (lesquels étaient largement axés sur les programmes de vaccination en milieu scolaire), mais tendaient également à comprendre moins d'articles de haut niveau et de haute qualité sur l'efficacité vaccinale potentielle et réelle, et moins d'articles sur les résultats les plus spécifiques à la grippe, soit les cas de grippe confirmée en laboratoire. Le nombre d'ensembles de données indépendantes sur lesquels les études étaient basées était également plus faible.

IV. SOMMAIRE GLOBAL

La vaccination antigrippale des 5 à 18 ans au moyen de VTI ou de VVAI dont l'utilisation était approuvée au Canada pour ce groupe d'âge au moment de la présente recherche documentaire a été considérée comme sécuritaire et immunogène dans toutes les études passées en revue. L'efficacité potentielle et réelle des VTI variait quelque peu selon l'étude, mais était fréquemment d'ordre modéré à élevé (65 à 85 %). Pour ce qui est du VVAI, son efficacité potentielle et réelle s'est révélée importante dans une étude, mais plus faible (40 %) dans toutes les autres études. Il n'est pas clair à savoir si l'efficacité vaccinale réelle relativement faible reflétée dans bon nombre des études incluses est liée à un manque de données de haute qualité dans la littérature portant spécifiquement sur les critères d'inclusion du présent examen (p. ex. groupe d'âge, dates de publication et autres).

Les bienfaits communautaires de la vaccination de masse des enfants d'âge scolaire ont été bien démontrés au sein de communautés isolées (huttériennes) du Canada, et étaient également suggérés par l'analyse des taux de mortalité au Japon associés à la politique de vaccination antigrippale (légalement obligatoire) des enfants d'âge scolaire, en vigueur de nombreuses années. Les bienfaits liés aux programmes de vaccination des enfants d'âge scolaire dans les milieux urbains et/ou ruraux des États-Unis ont cependant moins ressorti. Outre les résultats incertains notés plus haut, un des autres problèmes ayant émergé dans la

littérature et présentant des lacunes en matière de données probantes était les bienfaits de la vaccination annuelle chez les enfants, susceptibles d'être neutralisés par l'augmentation de la vulnérabilité aux autres infections, notamment les souches pandémiques de grippe, liée à la vaccination antigrippale.

V. TABLEAUX

Tableau 1. Efficacité potentielle et réelle des VTI

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Belongia EA, Kieke BA, Donahue JG *et al.* Influenza vaccine effectiveness in Wisconsin during the 2007-08 season: comparison of interim and final results. *Vaccine.* 2 sept. 2011; 29(38):6558-6563.	VTI Sanofi Pasteur VTI non concordant avec les virus de type B de cette saison Sujets classés comme vaccinés si prise du vaccin ≥ 14 jours avant l'apparition de la maladie respiratoire aiguë Enfants < 9 ans : prise de 2 doses (ou une dose unique si réception d'une dose durant la saison précédente)	Étude de cohorte prospective en milieu communautaire avec analyses cas-témoins (test négatif) Inscription échelonnée sur une période de 10 semaines durant la saison grippale 2007-2008 Cas : grippe confirmée par RT-PCR (résultat positif) Sujets témoins : absence de grippe confirmée par RT-PCR (résultat négatif) Statut vaccinal obtenu par le registre	1 914 résidents d'une communauté (âgés de 6 mois à 65 ans) présentant un SG durant la période d'épidémie de la grippe, inscrits après une consultation médicale à l'hôpital ou en externe Âge médian de 27 ans chez les cas et de 16 ans chez les sujets témoins Sujets exclus : 2 353 patients ne répondant pas aux critères cliniques des symptômes ou de la durée de la maladie + 55 enfants partiellement vaccinés + 6 autres enfants Analyse : enfants âgés de 5 à 17 ans regroupés avec les adultes âgés de 49 ans et moins *(résultats pour les autres groupes d'âge non présentés ici)* n(cas âgés de 5 à 49 ans) : 567 y compris 215 sujets âgés de 5 à 17 ans	**Résultats :** EV contre les cas de grippe nécessitant des soins médicaux et confirmée en laboratoire (rRT-PCR et culture virale) EV = 100 × (1 – rapport de cotes ajusté); modèle de régression logistique ajusté en fonction de l'âge, de la semaine d'inscription et des affections médicales à risque élevé **Résultats :** EV chez l'ensemble des sujets âgés de 5 à 49 ans Non ajustée : 40 % Ajustée : 38 % (IC de 95 % de 17 à 53 %) EV dans le sous-groupe ci-dessus évalué jusqu'à trois jours après l'apparition de la maladie (ci-dessous : jusqu'à sept jours après l'apparition de la maladie) Non ajustée : 49 %	Niveau II-2	Médiocre Validité externe chez les 5 à 18 ans altérée par le regroupement d'âge de l'analyse

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
		d'immunisation É.-U.	(37,9 %) n(sujets témoins âgés de 5 à 49 ans) : 564 y compris 266 sujets âgés de 5 à 17 ans (47,2 %) Sujets présentant une affection à risque élevé inclus dans l'étude : 14 % des cas et 20 % des sujets témoins (tous âges)	Ajustée : 48 % (26 à 63 %) *(Valeur dans le sous-groupe des 5 à 17 ans évalués jusqu'à trois jours après l'apparition de la maladie : non rapportée)* **Résumé** L'efficacité réelle du VTI de la saison 2007-2008 contre les cas de grippe nécessitant des soins médicaux et confirmée en laboratoire s'est révélée modérée chez les 5 à 49 ans, alors que les effets chez les 5 à 18 ans spécifiquement n'ont pu être déterminés.		
Charu V, Viboud C, Simonsen L *et al.* Influenza-related mortality trends in japanese and american seniors: Evidence for the indirect mortality benefits of vaccinating schoolchildren. *Plos One*. 2011;6:e26282.	VTI VTI durant les années 1978 à 2006 au Japon	Étude écologique Données basées sur la population durant les années 1978 à 1994 et après la cessation du programme de vaccination obligatoire des enfants d'âge scolaire (1995 à 2006) au Japon Population témoin concomitante : É.-U. Effets quantifiés au moyen d'une	**Sujets vaccinés :** enfants japonais d'âge scolaire (7 à 15 ans) Couverture vaccinale estimée à ~50-85 % par saison chez les 3 à 15 ans jusqu'à la saison 1993-1994; couverture quasi inexistante en 1994-1995; puis légèrement à la hausse après 2000 (~+6 %/année) **Population évaluée :** Personnes âgées japonaises (*Il convient de noter que la politique*	**Résultats évalués :** efficacité réelle indirecte du programme de vaccination obligatoire chez les enfants d'âge scolaire sur les taux de mortalité hivernale excédentaire due à la grippe, toutes causes confondues, et liée à la P et G, selon l'âge chez les personnes âgées **Résultats :** - Augmentation des taux moyens de mortalité excédentaire liée à la grippe après la cessation du programme de vaccination des enfants : Taux bruts : augmentation de 93 % Taux ajustés : augmentation de 113 % Avant *vs* après ($p < 0,04$) - Durant la même période de temps (avant *vs* après 1994)	Niveau II-3	Bonne Les faiblesses des études écologiques sont en général caractérisées par le niveau de qualité; malgré ses limites, l'étude semble être bien considérée

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
		régression binomiale négative multivariée avec ajustement en fonction de l'âge et du sous-type dominant du virus Correction de bon nombre des problèmes méthodologiques critiqués dans une étude antérieure connexe (Reichert *et al*; 2001)	*publique de vaccination au Japon ne visait par les personnes âgées jusqu'à ce que la politique de vaccination des enfants d'âge scolaire soit abolie; avant 1995, la plupart des vaccins du pays étaient administrés aux enfants d'âge scolaire; de 2000 à 2006, la couverture vaccinale chez les personnes âgées est passée de ~17 % à ~53 %)* Groupe de comparaison : personnes âgées américaines (aucun programme de vaccination obligatoire chez les enfants)	aux É.-U. : aucune différence notée au niveau des taux de mortalité excédentaire - Augmentation de la mortalité excédentaire plus prononcée avec l'âge (augmentation de 26 à 114 % dans les cinq sous-groupes d'âge) - Durant le programme de vaccination : taux de mortalité excédentaire au Japon* significativement inférieurs à ceux observés aux É.-U. (p = 0,001) - Après la cessation du programme : taux de mortalité excédentaire au Japon* équivalents à ceux observés aux É.-U. (p = 0,18) **Taux ajustés pour les différences de structure des populations des deux pays* - Mortalité excédentaire ajustée chez les personnes âgées durant et après le programme après contrôle de la circulation accrue du sous-type A/H3N2 (apparu après la fin du programme en milieu scolaire) : É.-U. : aucune différence significative Japon : 0,64 (IC de 95 % de 0,49 à 0,83) (Réduction de 36 % [17 à 51 %] de la mortalité excédentaire liée à la grippe) - Cet effet protecteur correspondait à une diminution de 992 décès excédentaires (335 à 1825) attribuables à la P et G chez les personnes âgées par saison grippale (7,5 [2,8 à		

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				14,4]/100 000 sujets) **Résumé :** La vaccination antigrippale obligatoire chez les enfants d'âge scolaire au Japon a été associée à une réduction ajustée de 36 % de la mortalité due à la grippe chez les personnes âgées japonaises (~1 000 décès liés à la grippe/saison grippale évités). Bien que la correction de plusieurs problèmes méthodologiques présents dans une étude précédente (Reichert) n'ait pas changé les conclusions générales, l'ampleur de l'effet collectif apparent s'est révélée inférieure à celle rapportée dans cette étude (Reichert).		
Cowling BJ, Fang VJ, Nishiura H *et al.* Increased risk of non influenza respiratory virus infections associated with receipt of inactivated influenza vaccine. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54:1778-1783.	VTI Vaxigrip (Sanofi Pasteur) Vaccin contre la grippe saisonnière de 2008-2009, 0,5 mL Placebo : solution saline Dose unique chez tous les enfants Administration du	ECR, double insu, contrôlé par placebo (année pilote de l'étude) Saison 2008-2009 Prépandémique Sources des données : rapports des parents (journal quotidien + appels téléphoniques bimensuels par l'infirmière + visites à domicile de l'infirmière à	Enfants âgés de 6 à 15 ans non immunodéprimés invités : N = 115 n(VTI) = 69 n(placebo) = 46 *Prédominance de pré-adolescents* *n (6 à 11 ans) = 103, n (12 à 15 ans) = 12*	**Résultats évalués :** Infection aiguë des voies respiratoires (IAVR) supérieures, IAVR avec fièvre (IAVRF), infection grippale saisonnière confirmée par RT-PCR, sérologie (infection déduite en présence d'une augmentation quatre fois supérieure ou plus des titres d'anticorps au test d'IHA durant la période comprise entre un mois après la vaccination et le milieu de l'étude ou du milieu de l'étude à la fin de l'étude) **Résultats :** <u>Taux d'incidence des IAVRF ou des IAVR</u> Nombre total d'épisodes d'IAVR : 134 (dont 49 cas d'IAVRF) Différence non significative (DNS) entre les receveurs du VTI	Niveau 1	Médiocre à passable Faible signification statistique possiblement due à la faible importance de l'étude; larges intervalles de confiance

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	vaccin terminée en déc. 2008; pic de l'activité régionale de la grippe saisonnière aux environs de février 2009	l'apparition de symptômes) pour les taux d'incidence; autres résultats confirmés par laboratoire suivant l'apparition de la maladie symptomatique Hong Kong NCT00792051		et les receveurs du placebo (RR [VTI/placebo] [IC de 95 %]) durant le suivi médian de 272 jours : Hiver IAVR : 0,92 (0,57 à 1,50); $p = 0,74$ IAVRF : 0,81 (0,34 à 1,92); $p = 0,63$ Été IAVR : 1,30 (0,78 à 2,18); $p = 0,31$ IAVRF : 1,49 (0,65 à 3,38); $p = 0,33$ *La « période hivernale » coïncidait avec la période d'éclosion régionale de la grippe saisonnière, et la fin de la « période estivale » (~mi-avril [collecte des échantillons de sérum au milieu de l'étude] à la fin de l'étude) empiétait sur la période d'activité régionale de la grippe pandémique.* Grippe saisonnière confirmée par RT-PCR (taux pour 1 000 années-personnes de suivi; IC de 95 %) VTI : 58 (19 à 180) Placebo : 88 (28 à 270) RR = 0,66 (0,13 à 3,27) (DNS : $p = 0,61$) *(Taux ci-dessus basés sur < 10 cas de grippe saisonnière confirmée; **n = 3** dans chaque groupe d'étude; nombre total*		

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				élevé de cas perdus de vue au suivi, réduisant le nombre d'écouvillons obtenus pour le test par RT-PCR; 55 % des épisodes d'IAVRF perdus au suivi; DNS entre les groupes de traitement pour ce qui est des cas perdus au suivi) Sérologie 97 des 115 patients (84 %) présentaient des échantillons de sérum jumelés durant la période hivernale 106 des 115 patients (92 %) présentaient des échantillons de sérum jumelés durant la période estivale Infection par le virus de la grippe saisonnière, quel que soit le sous-type, durant l'une ou l'autre des deux périodes : n(VTI) : 13, taux* = 252 (147 à 435) n(placebo) : 18, taux* = 530 (334 à 841) *p* = 0,04 *Taux pour 1 000 années-personnes de suivi, ajusté en fonction des anticorps présentant une réactivité croisée (IC de 95 %) *(Les auteurs semblent avoir ajouté un certain nombre de cas confirmés par PCR dans l'analyse sérologique des taux, vraisemblablement lorsque certains échantillons sérologiques manquaient, mais ils ont omis de le mentionner.)*		

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				Résumé : L'efficacité réelle du vaccin Vaxigrip de la saison 2008-2009 s'est révélée non statistiquement significative contre les IAVR, les IAVRF ou la grippe saisonnière confirmée en laboratoire. Toutefois, il convient de noter le faible nombre de sujets analysés, le faible nombre de cas et les larges intervalles de confiance. Bien que les données sérologiques aient suggéré un effet protecteur, un facteur de confusion dû aux réponses sérologiques à la vaccination n'est pas à écarter.		
Cowling BJ, Ng S, Ma ES *et al.* Protective efficacy against pandemic influenza of seasonal influenza vaccination in children in Hong Kong: A randomized controlled trial. *Clinical Infectious Diseases.* 2012;55:695-702.	VTI Vaxigrip (Sanofi Pasteur) Vaccin contre la grippe saisonnière de 2009-2010, 0,5 mL Placebo : injection IM d'une solution saline Dose unique chez tous les enfants Composants A/H1N1 et A/H3N2 identiques à ceux	ECR, double insu, contrôlé par placebo (2e année de l'étude) Saison 2009-2010 Période d'inscription à l'étude s'étalant sur un peu plus de six mois et chevauchant les 1re et 2e vagues d'éclosion du virus H1N1 pandémique dans la région Sources des données : rapports des parents (journal quotidien + appels téléphoniques	Échantillon de commodité invité de sujets non immunodéprimés âgés de 6 à 17 ans Randomisation VTI : placebo dans un rapport de 3:2 Intention de traiter : N = 796 n(VTI) = 479 n(placebo) = 317 Total de 85 sujets inclus provenant de la première année (pilote) de l'étude, randomisés à nouveau aux groupes de traitement	**Résultats évalués :** Primaires : infections grippales confirmées par analyse sérologique (augmentation par un facteur de 4 ou plus des titres d'anticorps au test d'IHA durant la période comprise entre un mois après la vaccination et la fin de l'étude, environ 11 mois plus tard) ou par RT-PCR (EV exprimée sous forme de rapport 1-taux d'incidence). Secondaires : taux d'infections aiguës des voies respiratoires (IAVR) supérieurs, et taux d'IAVRF **Résultats :** - 757 épisodes d'IAVR rapportés, mais écouvillons de suivi prélevés chez seulement 229 de ces cas *(perte d'environ 70 % des cas au suivi; proportion de pertes au suivi par groupe d'étude non décrite)* - Parmi les 229 écouvillons des IAVR, 35 cas de grippe de type B, 8 cas de grippe H3N2, aucun cas de grippe saisonnière H1N1 et 13 cas de grippe pandémique H1N1	Niveau 1	Passable

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	de la saison précédente (première année de la même étude) Circulation du virus H3N2 plusieurs mois après la vaccination; non-concordance avec la souche vaccinale	bimensuels par l'infirmière + visites à domicile de l'infirmière à l'apparition de symptômes) pour les taux d'incidence des IAVR, déclenchant les analyses en laboratoire par RT-PCR; analyses sérologiques effectuées pour tous les cas; toutefois, imputation effectuée dans la population en intention de traiter afin de compenser les données manquantes *(selon le Tableau S4, imputation chez ~10 % des sujets)* Hong Kong NCT00792051	*Deux tiers de la population à l'étude constitués de pré-adolescents; 33 % des receveurs du VTI et 33 % des receveurs du placebo âgés de 12 à 17 ans*	*(nombre de sujets dans les divers groupes de l'étude non rapporté)* - Parmi les 738 écouvillons prélevés chez les sujets asymptomatiques de ménages ayant au moins un cas d'IAVR, deux cas de grippe pandémique H1N1 confirmée <u>Grippe saisonnière de type B</u> EV *vs* la grippe de type B confirmée par RT-PCR : 0,66 (IC de 95 % de 0,31 à 0,83); $p < 0,01$ EV *vs* la grippe de type B confirmée par sérologie : 0,83 (0,46 à 0,95); $p < 0,01$ <u>Grippe saisonnière H3N2</u> Aucune efficacité réelle démontrée - Nombre trop restreint d'échantillons confirmés par RT-PCR pour que les résultats soient valides (n = 8 dans les deux groupes de l'étude; IC de 95 % de l'EV = **-3,60** à 0,74) - Données sérologiques : IC de 95 % de l'EV = **-0,28** à 0,67 Aucun cas de grippe saisonnière H1N1 en circulation durant cette saison <u>Grippe pandémique H1N1</u> (virus non inclus dans les		

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				composants du vaccin) - Nombre trop restreint d'échantillons confirmés par RT-PCR pour que les résultats soient valides (n = 15 dans les deux groupes de l'étude; IC de 95 % de l'EV = -2,86 à 0,55) - Données sérologiques : EV significative 0,47 (0,15 à 0,67); *p* = 0,01 *Aucun ajustement des estimations décrites de l'EV en fonction du moment de survenue de la grippe H1N1 (avant l'étude ou au début de l'étude) chez les sujets, ou en fonction des dates d'inscription comparativement aux périodes de pointe des vagues grippales, etc. Cas de grippe H1N1 avant le début de l'étude signalés dans une proportion élevée d'enfants d'âge scolaire dans la région. Possibilité d'intervention de facteurs de confusion liés à une immunité induite par la maladie ou à des changements du statut sérologique.* Taux d'incidence des IAVRF ou des IAVR Aucune EV démontrable contre les épisodes d'IAVRF ou d'IAVR; DNS entre les receveurs du VTI et les receveurs du placebo. **Résumé :** Le vaccin Vaxigrip de la saison 2009-2010 n'a démontré aucune EV contre les IAVR, les IAVRF ou les infections grippales H3N2. L'EV contre la grippe de type B a été démontrée, alors que l'EV associée à l'augmentation (par un		

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				facteur de 4 ou plus) des titres d'anticorps contre le virus H1N1 pandémique durant la période entière de l'étude était significative, ce qui n'était pas le cas contre la grippe H1N1 pandémique confirmée par PCR (faible nombre de sujets). La protection conférée par le VTI contre la grippe H1N1 pandémique confirmée par analyse sérologique (virus non contenu dans le vaccin) contraste avec les observations contraires de la première année du même essai (c.-à-d. risque accru de grippe pandémique après réception du VTI renfermant les mêmes composants H1N1 et H3N2, mais un composant de type B différent).		
Fujieda M, Maeda A, Kondo K *et al.* Inactivated influenza vaccine effectiveness in children under 6 years of age during the 2002-2003 season. *Vaccine* 2006;24(7):957-963.	VTI Formulation de la saison 2002-2003 au Japon Deux doses, à intervalle de 2 à 4 semaines; 0,2 mL	Étude de cohorte multicentrique Saison 2002-2003 Japon	Enfants âgés de six ans et moins; recrutement dans les cliniques pédiatriques *Résultats du sous-groupe des 5 à 5,9 ans seulement présentés dans ce tableau* N = 360 $n_{(vaccinés)}$ = 242 $n_{(non\text{-}vaccinés)}$ = 118	**Principal résultat :** Efficacité contre le SG (maladie fébrile aiguë durant la période d'épidémie grippale la plus forte dans chacune des régions de l'étude; température de l'enfant la plus élevée signalée chaque semaine) **Résultats :** Efficacité réelle du vaccin : RC (IC de 95 %) : Brute : 19 % (-18 à 44 %; p = 0,271) Ajustée* : 20 % (-16 à 45 %; p = 0,240) *Valeur ajustée en fonction du statut vaccinal, de l'âge, des frères et sœurs, des visites chez le médecin pour des symptômes de rhume au cours des six mois précédents, et du moment de survenue de la maladie durant la saison grippale précédente **Résumé :** Dans ce sous-groupe d'âge (5 à 5,9 ans), le VTI de la	Niveau II-2	Passable

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				saison 2002-2003 (Japon) n'a pas procuré une protection significative contre la grippe.		
Katayose M, Hosoya M, Haneda T *et al.* The effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine in children over six consecutive influenza seasons. *Vaccine* 2011;29(9):1844-1849.	VTI Deux doses, trois ou quatre semaines d'intervalle, indépendamment de la prise antérieure d'un VTI Chaque dose = 6 µg de chacune des trois hémagglutinines (HA) (0,2 mL contenant 30 µg/mL de chacune des HA) Bonne concordance du vaccin de la	Étude de cohorte, prospective et non randomisée, en milieu communautaire Communauté unique évaluée durant six saisons consécutives (2002-2003 à 2007-2008) Source des données primaires : dossiers médicaux admin. de tous les hôpitaux et cliniques locaux desservant les enfants de cette communauté relativement isolée Japon	Tous les enfants âgés de 6 mois à 6 ans visitant l'hôpital communautaire ou l'une des cliniques pour une IAVR avec fièvre durant les saisons grippales (*ce tableau ne fait état que des données des enfants âgés de 5 à < 6 ans*) 5 à < 6 ans : N = 2 646 n(non vaccinés) = 1 273 n(vaccinés) = 1 373 Remarque : Le VTI était offert à tous les enfants de la communauté, le taux moyen de vaccination des 6 mois à 6 ans s'élevant à 52,9 % de la population totale Sujets exclus de l'analyse de l'EV : enfants n'ayant reçu que la première dose de leur vaccin (~11 % de l'ensemble des enfants vaccinés âgés de 6 mois à 6 ans)	**Résultats évalués :** EV contre la grippe (confirmée par tests de dépistage rapide chez les enfants présentant les symptômes d'une infection respiratoire aiguë nécessitant des soins médicaux, ainsi qu'une fièvre > 38,0 °C, durant la période de surveillance de la grippe) et contre les hospitalisations dues à la grippe **Résultats :** EV ([1-RR] x 100) contre la grippe de type A Durant les six saisons : EV contre la maladie = 35 % ($p < 0,01$) EV contre les hospitalisations = 33 % (DNS) Saisons particulières (*vs* la maladie seulement) : EV non significative durant les saisons 2003-2004, 2004-2005 ou 2006-2007 Autres années : EV fluctuant de 49 à 78 % ($p < 0,01$) EV contre la grippe de type B : Durant les deux seules saisons d'éclosion d'une grippe de type B :	Niveau II-2	Passable

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	saison 2002-2003 avec la souche en circulation; au moins une HA (habituellement deux) ne concordant pas avec la souche grippale, toutes les autres années			EV contre la maladie = 58 % ($p < 0,01$) EV contre les hospitalisations = 80 % (DNS) Saisons particulières (*vs* la maladie seulement) : 2002-2003 : EV = 71 % ($p < 0,01$) 2004-2005 : EV = 47 % ($p < 0,01$) <u>Nombre nécessaire pour la vaccination (NNV)</u> Afin de prévenir une maladie respiratoire fébrile associée à la grippe; NNV (IC de 95 %) : Grippe de type A : 17 (13 à 28); grippe de type B : 7 (5 à 9) Afin de prévenir une hospitalisation associée à la grippe; NNV (IC inférieur seulement; IC supérieur non disponible) : Grippe de type A : 355 (> 159); grippe de type B : 101 (> 82) *À noter, la faible incidence d'hospitalisation (0,9 pour 100 sujets non vaccinés âgés de 5 à 6 ans, incidence cumulative sur six ans)*		

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				Résumé : L'efficacité réelle du VTI contre la maladie grippale chez les 5 à < 6 ans au Japon a été démontrée au cours de quatre saisons sur les six étudiées. Les hospitalisations dues à la grippe n'ont pas varié de façon significative; toutefois, il faut noter que les taux dans ce groupe d'âge étaient faibles.		
Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N *et al.* A prospective, internet-based study of the effectiveness and safety of influenza vaccination in the 2001-2002 influenza season. *Vaccine*. 2003;21:4507-4513.	VTI Formulation de la saison 2001-2002 au Japon Correspondance « compatible » du VTI avec les souches en circulation Vaccination prodiguée une fois ou deux, à la demande du sujet *(il convient de noter que bon nombre des sujets âgés de plus de 9 ans ont été vaccinés deux*	Cohorte prospective multicentrique menée dans 38 cliniques largement réparties Saison grippale 2001-2002 Inscription par les médecins de sujets vaccinés et non vaccinés provenant de la même clinique et appariés pour l'âge/sexe Source des données : questionnaire d'autodéclaration (les médecins entraient les données de leurs patients dans un système basé sur	Patients consentants recrutés dans les cliniques (N = 8 841; tous âges et prédominance d'adultes, y compris patients présentant une affection médicale) Sous-groupe des 0 à 15 ans : <u>Aucun vaccin</u> n = 303, y compris 193 sujets en bonne santé (64 %) Âge moyen ± ÉT = 6,6 ± 4,4 ans Sujets âgés de 6 à 15 ans inclus dans le groupe : n = 146 (48,2 %) <u>Une dose</u> n = 251, y compris 196 sujets en bonne	**Résultats évalués :** 1) EV contre le SG (défini comme la présence des **quatre** éléments ou symptômes suivants : apparition soudaine, fièvre supérieure à 38 °C, mal de gorge et fatigue générale); 2) EV contre la grippe confirmée par l'une ou l'autre des méthodes suivantes (la première étant la principale) : trousses diagnostiques commerciales de dépistage rapide, isolement du virus et test d'IHA (augmentation de quatre fois supérieure des titres d'anticorps) **Résultats :** SG confirmé par rapport symptomatique chez 1,44 % de l'ensemble de la cohorte (127 sujets sur 8 841, tous âges confondus); *l'examinateur souligne la faible circulation de la grippe dans les données de surveillance de Tokyo cette année-là et la définition stricte de SG* <u>0 à 15 ans – SG : nombre de cas (%); EV* (IC de 95 %)</u> Sujets non vaccinés : n = 41 (13,53 %) Vaccinés une fois : n = 11 (4,38 %); EV de 67,6 % (51,9 à	Niveau II-2	Passable

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	fois); deuxième dose, sur demande 1 à 4 semaines après la première Dose par inoculation chez les plus de 14 ans : 0,5 mL 6 à 13 ans = 0,3 mL 30 µg des trois antigènes	Internet à la fin de la saison grippale) Japon	santé (78 %) Âge moyen ± ÉT = 8,8 ± 4,4 ans Sujets âgés de 6 à 15 ans inclus dans le groupe : n = 169 (67,3 %) <u>Deux doses</u> n = 999, y compris 770 sujets en bonne santé (77 %) Âge moyen ± ÉT = 7,5 ± 4,4 ans Sujets âgés de 6 à 15 ans inclus dans le groupe : n = 525 (52,5 %)	83,3); $p < 0,001$ Vaccinés deux fois : n = 21 (2,10 %); EV de 84,5 % (78,4 à 90,6); $p < 0,001$ (taux d'infection aussi significativement inférieur dans le groupe recevant deux doses comparativement au groupe recevant une dose [$p < 0,05$]) Une analyse de sous-groupes (~2 ans) a révélé que tous les groupes d'âge présentaient une EV significativement plus élevée avec la prise de deux doses comparativement à la prise d'une seule dose **1-RC (Remarque) : L'analyse par régression multiple a démontré que l'âge, quel qu'il soit, était un facteur indépendant significatif; toutefois, aucune stratification selon l'âge parmi l'ensemble des sujets âgés de 0 à 15 ans n'a été examinée. L'examinateur fait remarquer que le groupe des enfants non vaccinés semble plus jeune que les autres groupes. En revanche, l'information de la Figure 2 sur les âges permet une estimation brute de l'EV contre le SG chez les 6 à 15 ans, laquelle semble plus élevée que celle observée chez les 0 à 15 ans combinés. En outre, l'EV brute liée à la prise de deux doses semble plus élevée chez les enfants âgés de plus de 10 ans que chez les enfants âgés de 4 à 9 ans.* <u>Grippe confirmée en laboratoire</u> Parmi l'ensemble des cas de SG (127) dans tous les groupes d'âge, 75 (59 %) ont été évalués en laboratoire, 65 (87 %) se révélant positifs; 8 des 9 cas évalués par plus d'une méthode se sont révélés positifs à tous les tests, et 1 des 9 résultats évalués par test de dépistage rapide s'est apparemment		

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				révélé un faux négatif, étant inclus parmi les cas après un résultat positif au test d'IHA *(Parmi l'échantillon québécois de contrôle de la qualité par test de dépistage rapide [7 % de l'ensemble des cas de SG], aucun faux positif n'a été détecté, tandis que le taux de faux négatifs était de 11 %)* 0 à 15 ans – nombre de cas (%**); EV (IC de 95 %) Sujets non vaccinés : n = 21 (6,93 %) Vaccinés une fois : n = 8 (3,19 %); EV de 54,0 % (27,8 à 77,0); $p < 0,05$ Vaccinés deux fois : n = 14 (1,40 %); EV de 79,8 % (70,3 à 89,3); $p < 0,001$ **Pourcentage du total des 0 à 15 ans dans le groupe vacciné décrit (dénominateur non lié à l'ensemble des sujets présentant un SG; ce pourcentage n'est pas une expression « tests négatifs/tests positifs » des données) **Résumé :** Dans le cadre de cet essai prospectif multicentrique de grande envergure mené au Japon au moyen d'un VTI concordant (compatible) avec les souches en circulation, l'administration d'une dose du vaccin s'est avérée efficace chez les enfants, mais la prise de deux doses a procuré une meilleure protection (y compris chez les enfants plus vieux âgés de 10 à 12 ans et de 13 à 15 ans). *L'examinateur souligne que même si le groupe d'analyse des 0 à 15 ans*		

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				comprenait plus de jeunes enfants que les groupes d'enfants vaccinés, les résultats semblent concorder après l'analyse des sous-ensembles des 6 à 15 ans.		
Kawai S, Nanri S, Ban E, Inokuchi M, Tanaka T, Tokumura M, Kimura K et Sugaya N. Influenza vaccination of schoolchildren and influenza outbreaks in a school. *Clinical Infectious Diseases.* 2011;53:130-136.	VTI Formulations des années 1984 à 2007 au Japon Deux doses, à un mois d'intervalle	Séries chronologiques rétrospectives Source des données : dossiers scolaires durant 24 saisons grippales Dates clés : 1983-1984 à 1987-1988 : période de vaccination obligatoire 1988-1989 à 1993-1994 : période de vaccination quasi obligatoire (option de non-participation possible) 1994-1995 à 1998-1999 : période sans vaccination 1999-2000 à 2002-	Tous les élèves d'une seule et même école primaire dans un secteur urbain de Tokyo, durant une période de 24 années N = 780 à 846 par année (6 à 12 ans) Données liées à l'annulation des cours de la saison 1994-1995 exclues, car la politique d'annulation a été temporairement suspendue cette année-là Années caractérisées par une faible activité grippale (6 saisons sur 24, selon les données de surveillance à Tokyo) exclues de l'analyse de corrélation en raison du nombre trop limité de cas de grippe ces années-là, quelle qu'ait été l'étendue de la vaccination	**Résultats évalués :** Taux de vaccination antigrippale, nombres de jours d'école annulés (en lien avec la politique scolaire annulant les cours durant trois jours en l'absence d'un minimum de 20 % des élèves), taux hebdomadaires d'absents durant la période grippale **Résultats :** Taux de contrôle de l'absentéisme (3e semaine d'octobre; moyenne ± ÉT) 0,81 % ± 0,27 % Absentéisme accru par un facteur de 4 environ durant la semaine de pointe d'activité grippale comparativement aux sujets témoins ($p < 0,0001$) : 3,54 % ± 1,38 <u>Couverture vaccinale; jours d'école annulés; taux d'absents</u> (% moyen) (nombre moyen) (% hebdomadair moyen de déc. à mars)	Niveau II-3	Passable

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
		2003 Période de vaccination volontaire (faible couverture) 2003-2004 à 2006-2007 Période de vaccination volontaire (couverture élevée)		Période de vaccination obligatoire : 96,5 %; 1,3 ; 2,5 % Période de vaccination quasi obligatoire : 66,4 % ; 8,3 ; 3,2 % Période sans vaccination : 2,4 % ; 20,5 ; 4,3 % Période de vaccination volontaire (faible couverture) : 38,9 % ; 9,3 ; 3,9 % Période de vaccination volontaire (couverture élevée) : 78,6 % ; 7,0 ; 3,8 % Corrélation inverse significative entre les taux de couverture vaccinale et :		

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				- Nombre de jours d'école annulés ($r = -0,644$; $p = 0,0042$) - Taux d'absents ($r = -0,668$; $p = 0,0018$) durant les différentes saisons individuelles <u>Souches virales</u> Rôle majeur joué par la grippe de type B dans les éclosions de grippe dans les écoles : - A causé la première et deuxième éclosions en importance à l'école - Éclosions de la grippe de type B à l'école même en présence de taux de couverture vaccinale élevés et d'une bonne correspondance du vaccin avec le virus en circulation En revanche, les éclosions de grippe de type A (la plupart liées au virus H3N2) à l'école ne sont survenues qu'en présence de souches circulantes présentant une dérive antigénique des souches vaccinales **Résumé :** Les auteurs concluent que la vaccination de masse chez les enfants d'âge scolaire de 6 à 12 ans a été efficace à réduire le nombre de jours d'école annulés et l'absentéisme scolaire dans une école primaire à Tokyo, la première des deux mesures présentant un effet plus marqué. *L'examinateur note que bien que les données démontrent une corrélation, les renseignements pertinents liés aux autres variables confusionnelles potentielles durant la période de temps*		

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				évaluée sont manquants ou ne sont pas considérés.		
Kwong JC, Ge H, Rosella LC *et al.* School-based influenza vaccine delivery, vaccination rates, and healthcare use in the context of a universal influenza immunization program: An ecological study. *Vaccine*. 2010;28:2722-2729.	VTI Vaccins approuvés au Canada durant les années de l'étude	Étude écologique Évaluation des effets de la prestation de vaccins antigrippaux en milieu scolaire dans le contexte d'un programme de vaccination universelle Années 2000-2001 à 2006-2007 (7 saisons grippales) Groupes de comparaison : Bureaux de santé publique (BSP) avec et sans prestation de vaccins en milieu scolaire *(« prestation » définie par l'administration de 50 % ou plus des vaccins disponibles aux* *enfants d'âge scolaire à l'école)*	**Sujets vaccinés** Étude axée sur les enfants ontariens âgés de 4 à 11 ans et de 12 à 19 ans vaccinés dans le cadre d'un programme de vaccination en milieu scolaire (même si l'Ontario possède un programme de vaccination universelle) Couverture vaccinale dans tous les groupes d'âge estimée au moyen de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes **Groupe évalué pour la mesure des résultats :** population entière de l'Ontario (stratifiée selon les groupes d'âge suivants) : < 2, 2 à 3, 4 à 11, 12 à 19, 20 à 49, 50 à 64, > 65 ans	**Mesures des résultats :** Visites au cabinet du médecin et au service d'urgence, et hospitalisations, pour une P et G primaire ou secondaire (critère moins spécifique combinant P et G, autres maladies respiratoires et otite moyenne) **Résultats :** Taux de vaccination similaires dans les BSP pour tous les groupes d'âge, à l'exception des enfants d'âge scolaire des BSP offrant un programme de vaccination en milieu scolaire (taux significativement plus élevés) - 12 à 19 ans : 39 % (IC de 95 % de 35 à 43 %) *vs* 30 % (28 à 32 %); $p < 0{,}001$ - 4 à 11 ans : 36 % (33 à 41 %) *vs* 24 % (22 à 26 %); $p < 0{,}001$ Visites au cabinet du médecin *12 à 19 ans* : diminution de 24 %, $p = 0{,}03$ (14,1 visites *vs* 18,4 visites pour 100 000 semaines-personnes)	Niveau II-3	Bonne

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
		Sources de données : enquêtes auprès de la population et données administratives sur la santé Ontario (Canada)		*< 1 an* : augmentation de 25 %, $p = 0,05$ (82,4 visites *vs* 65,7 visites pour 100 000 semaines-personnes) *4 à 11 ans* : diminution de 19 %, $p = 0,08$ (23,4 visites *vs* 28,7 visites pour 100 000 semaines-personnes) Tous les autres groupes d'âge et tous âges confondus : DNS (< 5 %) entre les BSP offrant et n'offrant pas un programme de vaccination en milieu scolaire Visites au service d'urgence et hospitalisations DNS dans tous les groupes d'âge et au sein de la population générale **Résumé :** Dans le contexte d'un programme canadien de vaccination universelle, la prise plus élevée (couverture supérieure d'environ 10 %) de vaccins chez les enfants d'âge scolaire dans les régions offrant un programme de vaccination a entraîné une diminution significative (24 %) des visites au cabinet du médecin liées à la grippe chez les 12 à 19 ans, ce qui n'a pas été le cas pour les autres groupes d'âge ou pour les autres résultats. Cette diminution a cependant été contrebalancée par une augmentation des visites de même ordre chez les nourrissons (25 %; $p = 0,05$).		

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				Aucun signe d'effet immunitaire collectif n'a été observé, mais les auteurs notent une couverture vaccinale élevée dans les autres groupes d'âge.		
Kwong JC, Stukel TA, Lim J *et al.* The effect of universal influenza immunization on mortality and health care use. *Plos Medicine*. 2008;5:1440-1452.	VTI Vaccins approuvés au Canada durant les années de l'étude	Étude écologique Association entre l'augmentation de la couverture vaccinale et les résultats liés à la grippe (avant l'intervention comparativement à après l'intervention, au moyen de témoins concomitants) **Intervention :** programme d'immunisation universelle (Ontario) **Groupe témoin concomitant :** absence de programmes d'immunisation universelle (toutes les autres provinces canadiennes combinées)	Population des provinces canadiennes de 1997 à 2004, excluant celles non admissibles aux services de soins de santé universels assurés par l'État N(5 à 19 ans) = 6 161 000 *Données pour les autres groupes d'âge non présentées ici* Données de l'enquête sur le statut vaccinal seulement disponibles pour les sujets âgés de 12 ans et plus; par conséquent, les taux de vaccination chez les 5 à 11 ans ne sont pas rapportés	**Résultats évalués :** Différence entre les résultats associés à la grippe observés et ceux attendus (données initiales modélisées) durant la saison grippale : mortalité; et hospitalisations, utilisation des services d'urgence et visites au cabinet du médecin (excluant les visites pour la vaccination) pour une P et G **Résultats :** Augmentation significativement plus élevée des taux de vaccination chez les 12 à 19 ans après l'intervention en Ontario, comparativement aux provinces témoins ($p < 0,001$) Ontario : de 16 % à 31 %; augmentation de 15 % (IC de 95 % de 13 à 17) Provinces témoins : de 6 % à 11 %; augmentation de 5 % (IC de 95 % de 4 à 11) Taux d'effets liés à la grippe chez les 5 à 19 ans Présentation des données ci-dessous : variation du taux (nombre annuel d'effets/100 000 sujets) après l'intervention par rapport à avant l'intervention; RR (IC de 95 %); et rapport Ontario:provinces témoins sur une autre ligne Hospitalisations :	Niveau II-3	Passable

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
		Saisons grippales : Pré-intervention (1996-1997) Post-intervention Moyenne des trois saisons 2000-2001, 2003 et 2005 **Sources des données :** Bases de données de Statistique Canada et enquête sur la santé; données admin. des services de santé provinciaux Canada		Ontario : de 2,1 à 1,3; 0,63 (0,29 à 1,39) Provinces témoins : de 2,0 à 5,0; 2,56 (1,42 à 4,61) Rapport Ontario:provinces témoins : 0,25, $p = 0,005$ Visites au service d'urgence : Ontario : de 93,8 à 48,4; 0,52 (0,48 à 0,55) Provinces témoins : de 54,5 à 98,5; 1,81 (1,68 à 1,94) Rapport Ontario:provinces témoins : 0,29, $p < 0,001$ Visites au cabinet du médecin : Ontario : de 637,4 à 274,9; 0,43 (0,42 à 0,44) Provinces témoins : de 430,2 à 481,7; 1,12 (1,09 à 1,15) Rapport Ontario:provinces témoins : 0,39, $p < 0,001$ Mortalité : DNS, mais non calculée par groupe d'âge chez les moins de 50 ans **Résumé :** L'augmentation différentielle relative d'environ 10 % de la vaccination en Ontario (par rapport aux autres provinces) chez les 12 à 19 ans (couverture s'élevant à 31 %) a été associée à des diminutions relatives d'environ 65 à 70 %		

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				(basées sur les rapports) de l'utilisation de soins de santé liée à la grippe chez les enfants. L'utilisation de soins de santé attribuable à la grippe chez les 5 à 19 ans a diminué de façon marquée en Ontario, mais a augmenté dans les provinces témoins durant la période de temps évaluée, en dépit de l'augmentation du taux de vaccination (couverture s'élevant à 11 %) chez les 12 à 19 ans également observée dans les provinces témoins.		
Loeb M, Russell ML, Moss L *et al.* Effect of influenza vaccination of children on infection rates in hutterite communities A randomized trial. *JAMA*. 2010;303:943-950.	VTI (Vaxigrip; Sanofi Pasteur) Témoin : Vaccin contre l'hépatite A Une dose de 0,5 mL (plus une deuxième dose de 0,5 mL quatre semaines plus tard chez les moins de 9 ans non vaccinés préalablement) Bonne correspondance	ECR contrôlé par grappe, en double insu, avec groupes parallèles Modèle évaluant le délai avant la survenue des effets pour la confirmation par RT-PCR (modèle de régression des risques proportionnels de Cox) Saison 2008-2009 Alberta, Saskatchewan et Manitoba (Canada)	Colonies huttériennes n(colonies) = 49 sujets randomisés pour recevoir l'un ou l'autre des vaccins suivants : a) vaccin de l'étude (VTI; n = 25, mais seulement 22 sujets terminant l'étude) b) vaccin témoin (contre l'hépatite; n = 24) Les enfants des colonies en bonne santé et âgés de 3 à 15 ans étaient admissibles à la vaccination. Tous les autres étaient classés comme « non-receveurs », inclus dans l'analyse de mesure des résultats *(9,7 % et 11,6 % des « non-receveurs » de la population à l'étude et de la population témoin, respectivement, ont reçu le vaccin*	**Résultats évalués :** Protection indirecte de la communauté par la vaccination des enfants d'âge scolaire en bonne santé. Résultat primaire : grippe confirmée par RT-PCR chez les non-receveurs symptomatiques du vaccin. Résultats secondaires : efficacité réelle directe, SG, éclosions de grippe, otite moyenne, visites chez le médecin, prescriptions d'antimicrobiens, absentéisme, infections des voies respiratoires inférieures, hospitalisations et décès **Résultats :** Couverture vaccinale moyenne des enfants en bonne santé âgés de 3 à 15 ans : VTI : 83 % (intervalle de 53 à 100 %)	Niveau 1	Bonne

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	avec les souches circulantes de la grippe de type A, mais non-concordance avec la grippe de type B NCT00877396		*antigrippal en dehors de l'étude étant donné qu'ils présentaient un risque élevé)* N(participants) inclus dans l'analyse (excluant les abandons, etc.) = 3 273 Colonies recevant le vaccin antigrippal : n(receveurs) = 502 n(non-receveurs) = 1 271 Colonies recevant le vaccin témoin : n(receveurs) = 445 n(non-receveurs) = 1 055	Vaccin témoin : 79 % (intervalle de 50 à 100 %) Pourcentage (%) global de sujets vaccinés contre la grippe au sein de la communauté : Communautés recevant le VTI : 38 % Communautés témoins : 8 % <u>Efficacité réelle de la vaccination contre la grippe confirmée</u> (EV = [1-TR] x 100) *Indirecte* (chez les non-receveurs) : EV = 61 % (IC de 95 % de 8 à 83 %, $p = 0,03$) *Directe + indirecte* (tous les participants inclus, ajustée en fonction de la vaccination antigrippale prodiguée en dehors de l'étude) : EV = 59 % (IC de 95 % de 4 à 82 %, $p = 0,04$) *Directe* (receveurs en bonne santé âgés de 3 à 15 ans) : EV : 55 % (**-21** à 84 %; $p = 0,11$) *Éclosions de grippe* (≥ 2 cas positifs de grippe en deçà de cinq jours)		

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				13 éclosions grippales dans les communautés témoins (fourchette de 4 à 26 cas/éclosion, médiane = 9) 6 éclosions grippales dans les communautés recevant le VTI (fourchette de 3 à 16 cas/éclosion, médiane = 12) Efficacité réelle de la vaccination antigrippale par rapport aux autres résultats: TR (IC de 95 %) Prescriptions d'antimicrobiens : 0,58 (0,34 à 0,99), $p = 0,046$ Visites chez le médecin, pour une maladie respiratoire : 0,63 (0,37 à 1,06), $p = 0,08$ Pour un SG : 0,57 (0,28 à 1,16), $p = 0,12$ Pour une otite moyenne : 0,41 (0,12 à 1,42), $p = 0,16$ Absentéisme (RR) : 0,56 (0,31 à 1,20), $p = 0,14$ Les auteurs soulignent la détection limitée de l'étude quant aux différences significatives au niveau des résultats secondaires. **Résumé :** L'immunisation des enfants âgés de 3 à 15 ans au moyen du vaccin Vaxigrip de la saison 2008-2009 a significativement protégé les membres non immunisés des communautés rurales (huttériennes) du Canada.		

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Maeda T, Shintani Y, Miyamoto H *et al.* Prophylactic effect of inactivated influenza vaccine on young children. *Pediatr Int* 2002;44:43-46.	VTI Deux doses, à 14 jours d'intervalle 0,2 mL	Étude de cohorte prospective Saison 1999-2000 Japon	Enfants en bonne santé âgés de moins de 83 mois *(ce tableau présente seulement les données du sous-groupe des 5 ans et plus)* N = 63 n(vaccinés) = 29 n(non-vaccinés) = 34 Groupe témoin (aucune vaccination antigrippale durant l'année précédant l'inscription à l'étude) apparié selon l'âge et assigné aléatoirement à partir des dossiers d'hôpitaux	**Résultat primaire :** EV contre la grippe de type A confirmée par essai immuno-enzymatique à travers une membrane, chez les enfants présentant une maladie fébrile (> 37,8 °C) nécessitant des soins médicaux **Résultats :** Effet préventif contre la grippe de type A Cas positifs de grippe de type A : n(sujets vaccinés) : 1 n(sujets non vaccinés) : 5 **Résumé :** VTI de la saison 1999-2000 associé à moins de cas positifs de grippe de type A chez les nourrissons âgés de 60 à 82 mois au Japon; toutefois, l'examinateur note la petite taille des échantillons et le faible nombre de cas de grippe.	Niveau II-2	Médiocre
Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF *et al.* Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the	VTI/VVAI Vaccins des saisons 1986-1987 à 1989-1990 (VTI commercial; VVAI pré-homologation	Essai randomisé, contrôlé, à double insu Étude originale (Edwards, 1994) menée durant 5 saisons grippales (1985-1990) et comprenant des adultes.	Enfants âgés de 1 à < 16 ans au moment de la vaccination *(données spécifiques aux enfants âgés de 1 à < 6 ans exclues ici)* Sujets immunisés chaque automne durant un maximum de cinq années (mêmes groupes que l'étude originale)	**Résultats mesurés :** 1) Efficacité contre la grippe de type A confirmée par culture 2) Efficacité associée à la séroconversion contre la grippe de type A (taux de sujets présentant une augmentation par un facteur 4 des titres d'anticorps au test d'IHA) durant la saison grippale (post-vaccination à post-saison)	Niveau I	Passable

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J.* Août 2001; 20(8):733-740.	produit en laboratoire); une dose seulement VVAI bivalent contre les souches A/H1N1 et A/H3N2, (gouttes intranasales); 1,0 mL (0,5 mL/souche, 10^{6}-$10^{7,6}$ unités formatrices de plages/mL) + virus grippal de type B inactivé; par voie IM VTI (0,5 mL par voie IM) (15 µg d'HA de chaque souche) + placebo intranasal Vaccin témoin : monovalent; contenant le virus grippal de type B	Cet article présentait une nouvelle analyse de la portion pédiatrique de l'étude originale, excluant également la première année en raison de l'absence de grippe de type A en circulation cette année-là É.-U. (Nashville, Tennessee)	N(doses du VVAI, du VTI ou du placebo administrées durant cinq ans) = 1 809 (1/année/participant) N(enfants) = 791 Les enfants n'ont pas tous participé toutes les années; en moyenne 25 % d'abandons par année (DNS entre les groupes à l'étude ou les groupes d'âge), remplacés par un recrutement annuel *(cumulatif des années et sujets n'ayant jamais reçu de vaccin non décrits ni différenciés dans les résultats relatifs à l'efficacité)* n(6 à 10 ans) : 302 n(11 à 15 ans) : 218 Le groupe des 6 à 15 ans représentait 66 % de l'ensemble des enfants. Groupes de vaccination : Groupe n(6 à 10 ans) n(11 à 15 ans) Groupe témoin 102 77	**Résultats :** Virus de la grippe saisonnière de type A en circulation durant les cinq années : Année 1 - aucun (virus grippal de type B seulement; données exclues) Année 2 - H1N1 (dérive de la souche vaccinale) Année 3 - H3N2 (dérive de la souche vaccinale) Année 4 - H1N1 (bonne correspondance) Année 5 - H3N2 (bonne correspondance) **Efficacité contre la grippe de type A confirmée en laboratoire** Efficacité (%, IC de 95 %) durant les années de circulation du virus H1N1 : VVAI : 95 % (67 à 99) VTI : 91 % (64 à 98) Taux de cas positifs de grippe (vaccin témoin, VVAI, VTI) : 21/294, 1/311, 2/327, respectivement		

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	inactivé; par voie IM + placebo intranasal Souches vaccinales selon recommandations annuelles (non-correspondance 2 des 4 années rapportées)		VVAI 99 80 VTI 106 62 *(N. B. Les groupes de vaccination incluent cinq enfants du groupe des 6 à 10 ans et un enfant du groupe des 11 à 15 ans qui n'ont participé que la première année de l'étude (au moment où aucun virus grippal de type A n'était en circulation) et donc sont exclus du total (N=791)*	<u>Efficacité durant les années de circulation du virus H3N2</u> VVAI : 68 % (1 à 90) VTI : 77 % (20 à 93) Taux de cas positifs de grippe (vaccin témoin, VVAI, VTI) : 12/280, 4/289, 3/308, respectivement N. B. : Nombre trop limité de maladies au résultat positif à la culture pour évaluer les données ci-dessus par groupe d'âge Efficacité élevée en dépit de la circulation de souches ayant subi une dérive antigénique durant deux des quatre années (H1N1 une année et H3N2 l'autre année) <u>Efficacité associée à la séroconversion durant la saison grippale</u> VVAI : 78 % (64 à 86) durant les années de circulation du virus H1N1 26 % (14 à 52) durant les années de circulation du virus H3N2 VTI : 67 % (51 à 78) durant les années de circulation du		

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				virus H1N1 65 % (39 à 84) durant les années de circulation du virus H3N2 <u>Taux de séroconversion</u> (vaccin témoin, VVAI, VTI) Années de circulation du virus H1N1 6 à 10 ans : 35,0; 3,9; 8,3, respectivement 11 à 15 ans : 30,7; 6,2; 6,0, respectivement Années de circulation du virus H3N2 6 à 10 ans : 19,6; 6,4; 5,1, respectivement 11 à 15 ans : 12,4; 19,1; 3,6, respectivement **Résumé :** Les VVAI et les VTI ont démontré une efficacité potentielle élevée similaire durant les années de circulation du virus H1N1 (91 % et 95 %, respectivement, contre la grippe confirmée), et une efficacité réduite (mais tout de même substantielle) durant les années de circulation du virus H3N2, l'estimation ponctuelle du VTI contre le deuxième virus tendant à être un peu plus élevée que celle du VVAI. Les auteurs notent la présence de biais entre les groupes au niveau des données sur la séroconversion.		

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				L'examinateur souligne que les données sur la grippe confirmée présentaient de nombreux cas perdus au suivi ainsi que des effets mixtes de proportion inconnue chez les jeunes enfants (< 6 ans). En outre, l'examinateur avise d'interpréter avec prudence les différences entre les enfants plus jeunes et les plus vieux du groupe des 6 à 15 ans, car la comparabilité entre les 6 à 10 ans et les 11 à 15 ans est incertaine.		
Nicholls S, Carroll K, Crofts J *et al.* An outbreak of influenza A (H3N2) in a highly-vaccinated religious community: A retrospective cohort study. *Communicable Disease & Public Health.* 2004;7:272-277.	Vaccin recommandé au R.-U. (vaccin sous-unitaire non nommé) durant la saison 2001-2002 Bonne correspondance avec les virus de type A en circulation Certains résidents avaient reçu le vaccin américain, décrit comme identique ou similaire au vaccin	Cohorte rétrospective Données provenant largement des SG autodéclarés Certains des tests de laboratoire effectués chez certains patients semblent peu fiables, techniquement, et sont mal décrits, en plus de ne pas être administrés aux enfants	Tous les résidents d'une communauté religieuse isolée au Royaume-Uni N = 350 (tous âges) 40 % de la population âgée de 15 ans et moins, ou > 90 % de la population vaccinée	**Résultats évalués :** symptômes de la maladie autodéclarés **Résultats :** Taux de réponse au questionnaire : 92 % <u>Taux d'attaque</u> Le plus élevé dans les groupes d'âge plus jeunes; diminution avec l'âge 5 à 14 ans : 41,5 % Tous âges combinés : Non vaccinés : 43 % (9 sur 21) Vaccinés au Royaume-Uni : 45 % (140 sur 309) Vaccinés ailleurs : 10 % (2 sur 20) La confirmation par laboratoire chez certains volontaires	Niveau II-2	Médiocre Faible validité externe pour l'objet de l'examen, soit les sujets âgés de 5 à 18 ans recevant des vaccins canadiens

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	britannique Administré six mois avant l'éclosion			adultes établissait le diagnostic communautaire de la grippe. EV contre la maladie symptomatique (tous âges combinés) Vaccinés au Royame-Uni : -5,4 % Vaccinés ailleurs : 77 % (IC de 95 % de 53,2 à 88,4) **Conclusion :** Une communauté britannique fermée, normale et en bonne santé, et fortement vaccinée n'a pas été protégée par un vaccin présentant un bon degré de correspondance avec le virus H3N2 de l'éclosion grippale de la saison 2001-2002. Les sujets vaccinés ailleurs (peu nombreux) semblaient toutefois bien protégés.		
Ochiai H, Fujieda M, Ohfuji S *et al.* Inactivated influenza vaccine effectiveness against influenza-like illness among young children in Japan--with special reference to minimizing outcome misclassification. *Vaccine* 2009;27(50):7031	VTI Formulation de la saison 2000-2001 au Japon Deux doses, à intervalle de deux à quatre semaines 0,2 mL renfermant 30 µg/mL de	Étude de cohorte prospective multicentrique Saison 2000-2001 Sujets vaccinés : libre choix de la vaccination par les parents	2 353 enfants âgés de moins de 6 ans recrutés dans 43 cliniques pédiatriques dans sept régions *(seules les données des 5 à 5,9 ans sont présentées ici)* N = 284 $n_{(vaccinés)}$ = 169 $n_{(non\ vaccinés)}$ = 115 *Quel que soit l'âge étudié (6 mois à*	**Résultats évalués :** Dans la catégorie spécifique des 5 à 5,9 ans, l'EV a été démontrée contre 1) SG grave (maladie fébrile aiguë avec fièvre ≥ 39,0 °C et un ou plusieurs symptômes, soit écoulement ou congestion nasal[e], mal de gorge et toux); 2) Consultations médicales rapportées pour un SG grave **Résultats :** SG grave : n(vaccinés) : 26 (15 %) n(non vaccinés) : 22 (19 %)	Niveau II-2	Médiocre

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
-7035.	chacune des HA	Sujets non vaccinés : un ou deux sujets de la même clinique, après l'inscription d'un sujet vacciné Source des données : questionnaires auto-administrés (parents et pédiatres) au début de l'étude, puis hebdomadairement (parents) durant la saison grippale (15 semaines); remplis par les pédiatres à chaque visite Japon	*< 6 ans), les enfants non vaccinés présentaient plusieurs différences significatives par rapport aux enfants vaccinés, y compris un nombre significativement plus élevé de maladies sous-jacentes (données non disponibles pour le groupe d'âge spécifique des 5 à 5,9 ans)*	*RC ajusté** pour les sujets vaccinés durant la période de pointe de l'épidémie (IC de 95 %) : 0,74 (0,34 à 1,60; DNS) <u>Consultations médicales pour un SG grave</u> n(vaccinés) : 10 (6 %) n(non vaccinés) : 13 (11 %) *RC ajusté** pour les sujets vaccinés durant la période de pointe de l'épidémie (IC de 95 %) : 0,34 (0,11 à 1,05; DNS) *Ajusté en fonction de l'âge, du sexe, du poids corporel, de la fréquentation d'un établissement préscolaire, des frères et sœurs, de la présence d'une amygdalite, d'une atopie et d'une allergie, de la vaccination antigrippale et du moment d'apparition de la maladie au cours de la saison précédente, et de la région géographique *L'examinateur note que les groupes de comparaison n'ont pas démontré une utilisation équivalente des soins de santé : les consultations médicales, toutes causes confondues, étaient significativement plus élevées chez les enfants non vaccinés que chez les enfants vaccinés âgés de 6 mois à 6 ans (données non disponibles pour les 5 à 5,9 ans*		

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				spécifiquement), même après ajustement. **Résumé :** DNS de l'EV, avec intervalles de confiance larges. N. B. : Faible nombre de cas et ajustements multiples liés aux nombreuses différences significatives entre les groupes de comparaison. Biais potentiel pour la mesure de l'utilisation des soins de santé.		
Pebody RG, Andrews N, Fleming DM *et al.* Age-specific vaccine effectiveness of seasonal 2010/2011 and pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccines in preventing influenza in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 13 juin 2012:1-11	VTI de la saison 2010-2011 (normal, sans adjuvant, mais renfermant le virus grippal H1N1 pandémique de 2009 comme composant A/H1N1) Sujets définis comme « vaccinés » seulement en présence d'un tableau d'IAVR apparaissant ≥ 14 jours après la réception du vaccin	Étude cas-témoin (test négatif) Saison grippale 2010-2011 Sources des données : programmes de surveillance de la grippe par réseau sentinelle en milieu de soins primaires, chacun comprenant de multiples cabinets, au Royaume-Uni (deux en Angleterre, et un dans chacun des pays suivants : Écosse, Irlande du Nord et Pays de Galles);	> 7 000 sujets de tous âges atteints d'une IAVR, en consultation dans de multiples cabinets et pays du Royaume-Uni <u>5 à 14 ans</u> n(% de la population totale de l'étude) : Sujets témoins (test négatif) = 459 (9,7 %) Cas de grippe de type B : 352 (29,1 %) Cas de grippe par le virus H1N1 de 2009 = 198 (10,9 %) *(Remarque : Les « cas de grippe par le virus H1N1 de 2009 » désignent les cas en 2010-2011 infectés par la souche de 2009, fortement en circulation au R.-U. durant l'année 2010-2011)*	**Résultats évalués :** EV (spécifique à l'âge) du VTI à la fin de la saison 2010-2011 pour la prévention de la grippe H1N1 pandémique de 2009 confirmée par RT-PCR et de la grippe de type B **Résultats :** (EV = 1-RC avec ajustements pour les facteurs de confusion, y compris le sexe, le lieu du programme de surveillance, le mois de la collecte des échantillons [et l'âge, lorsque les données présentées concernaient tous les sujets et non juste les 5 à 14 ans]) <u>EV contre la grippe H1N1 pandémique</u> 5 à 14 ans : EV = 84 % (IC de 95 % de 27 à 97 %) Aucune différence significative (p = 0,16) de l'EV chez les 5 à 14 ans par rapport aux autres groupes d'âge (< 5 ans, 15 à 44 ans, 45 à 64 ans, 65 ans et plus)	Niveau II-2	Bonne

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	Les enfants ont reçu au moins une dose *(comparaison de la vaccination complète vs la vaccination partielle non évaluée; possibilité de sous-estimation de l'EV de la vaccination complète)*	données sur la vaccination provenant de dossiers médicaux; autres données du questionnaire fournies par l'omnipraticien Régression linéaire multivariable comprenant une variable à quatre niveaux évaluant les effets de la réception du vaccin monovalent contre la grippe pandémique de l'année précédente, avec ou sans le VTI de 2010-2011, et le VTI de 2010-2011 seulement	Sujets vaccinés par le VTI de la saison 2010-2011 : n = 27	Aucune différence au niveau de l'EV du VTI de la saison 2010-2011 entre les sujets vaccinés seulement en 2010-2011 et ceux ayant reçu la vaccination contre la grippe pandémique de 2009-2010 (p = 0,58); données présentées ne concernant que l'ensemble des groupes d'âge combinés EV contre l'infection grippale de type B 5 à 14 ans : EV = 75 % (32 à 91 %) Aucun signe de variation de l'EV selon le groupe d'âge (test de rapport des vraisemblances d'interaction entre la vaccination et l'âge; p = 0,46) **Résumé :** Le VTI de la saison 2010-2011 a démontré une protection significative contre le virus grippal H1N1 pandémique confirmé de 2009 et contre la grippe de type B chez les enfants d'âge scolaire consultant leur médecin de famille pour une maladie respiratoire aiguë.		

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS *et al*. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *NEJM* 2001; 344 :889-896.	VTI Formulations des saisons 1962 à 1994 utilisées au Japon lors des campagnes de vaccination des enfants d'âge scolaire	Étude écologique observationnelle rétrospective étalée sur 50 ans (1949 à 1999), période au cours de laquelle les politiques de vaccination au Japon ont changé Dates notables : 1962 : début des programmes de vaccination des enfants d'âge scolaire 1977 : adoption de la loi rendant la vaccination obligatoire chez les enfants d'âge scolaire 1987 : allègement de la loi permettant aux parents de refuser la vaccination	**Sujets vaccinés :** Enfants d'âge scolaire (6 à 15 ans) - Couverture vaccinale durant le programme estimée à environ 50 à 85 % chez les 3 à 15 ans (pourcentage de 80 % régulièrement atteint dans la portion scolaire de cette population) par saison - Couverture des enfants d'âge scolaire presque nulle après la cessation du programme **Population évaluée :** Population japonaise (tous âges) - *Remarque : Seuls les enfants d'âge scolaire étaient ciblés par la campagne de vaccination; faible couverture vaccinale dans le restant de la population* Population concomitante de comparaison : population américaine durant la même période de temps	**Résultats évalués :** Taux de mortalité excédentaire durant l'hiver, toutes causes confondues et associée à la P et G (chez les plus de 50 ans, avant, durant et après la campagne de vaccination des enfants d'âge scolaire) « Excédentaire » = somme des décès mensuels ajustés* survenus de novembre à avril moins la moyenne mobile sur trois ans des décès survenus en novembre. * Ajustés en fonction d'un mois standard de 30,4 jours **Résultats :** - Diminution du nombre de décès excédentaires en hiver au Japon dus à la grippe durant le programme de vaccination, en dépit de l'augmentation importante du nombre de personnes âgées - Augmentation du nombre de décès excédentaires après l'allègement de la loi sur la vaccination en 1987; augmentation ultérieure rapide après l'annulation du programme, à des niveaux observés avant le début du programme - Dans un pays concomitant de comparaison n'ayant pas un tel programme de vaccination (É.-U.), ces tendances n'ont pas été observées. - Les auteurs suggèrent que la mortalité excédentaire, toutes causes confondues, durant la période grippale est un	Niveau III	Passable pour une étude descriptive Faible pour ce qui est des conclusions des auteurs

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
		1994 : cessation du programme		indicateur aussi bon des effets sur la grippe que les cas de P et G, et ils estiment que de 37 000 à 49 000 décès toutes causes confondues par année (1 pour 460 enfants vaccinés) ont été évités par la vaccination des enfants d'âge scolaire (10 000 à 12 000 décès dus à la P et G par année). **Résumé :** Les auteurs attribuent les tendances variables de la mortalité en hiver au Japon (en parallèle avec les changements de la politique liée au programme de vaccination des enfants d'âge scolaire) aux effets immunitaires collectifs du programme (ou à leur absence à la suite de la cessation du programme) sur les personnes âgées. *Remarques de l'examinateur : Les faiblesses au niveau des conclusions des auteurs comprennent le manque de considération de facteurs de confusion importants, tels la circulation de la grippe, de souches spécifiques ou d'autres maladies hivernales, les données démographiques et socio-économiques, les changements de mode de vie durant la période de temps évaluée, etc. En outre, l'ensemble des données n'était pas conçu pour étayer les conclusions tirées sur les personnes âgées (inclusion de tous les groupes d'âge sans stratification).*		
Treanor JJ, Talbot HK, Ohmit SE *et al.* Effectiveness of seasonal influenza vaccines in the United States during a season with circulation of all 3	VTI et VVAI Vaccins de la saison 2010-2011 La plupart des sujets ont reçu le	Étude cas-témoins (test négatif) observationnelle menée dans de multiples centres de surveillance de quatre États américains Cas : SG + grippe	Personnes se présentant avec une IAVR aux centres de surveillance, répondant à la définition de MRAIM N = 4 757, tous âges (> 6 mois)	**Résultats évalués :** Efficacité réelle directe contre la grippe confirmée en laboratoire (RT-PCR) : par groupe d'âge, par vaccin (VTI ou VVAI), et par type et sous-type de virus grippal	Niveau II-2	Passable

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
vaccine strains. *Clin Infect Dis* 2012; 55;951-9.	VTI (FluZone; Sanofi Pasteur; vaccin le plus fréquemment reçu; 67 %), alors que seulement 8 % de l'ensemble des sujets ont reçu le VVAI « Sujet vacciné » défini par la prise d'au moins une dose du vaccin au moins 14 jours avant l'apparition de la maladie; sous-analyse comparative de la vaccination complète par rapport à la vaccination partielle chez les enfants présentant une indication Bonne correspondance	confirmée par PCR Sujets témoins : SG + résultat négatif à la PCR Wisconsin, Michigan, Tennessee, New York (É.-U.)	n(3 à 8 ans) = 271 cas, 767 témoins n(9 à 18 ans) = 141 cas, 472 témoins Les 9 à 18 ans constituaient 30 % et 33 % des cas et des témoins âgés de 9 à 49 ans, respectivement. 380 sujets exclus, principalement dû au fait que leur statut vaccinal ne pouvait être vérifié dans les dossiers médicaux **VTI (2 à 8 ans) :** n(cas) =66 n(témoins) = 443 Total : 509 **VTI (9 à 49 ans) :** n(cas) =91 n(témoins) = 477	**Résultats :** **Tout vaccin :** EV ajustée* (IC de 95 %) pour : - 3 à 8 ans = 69 % (56 à 77 %) - Sujets complètement vaccinés (6 mois à 8 ans) = 68 % (56 à 77 %) - Sujets partiellement vaccinés (6 mois à 8 ans) = 55 % (36 à 68 %) EV similaire avec chacun des trois composants du vaccin chez les enfants **VTI** EV ajustée* (IC de 95 %) pour : 2 à 8 ans = 71 % (58 à 78 %) 9 à 49 ans = 52 % (37 à 64 %) Estimations ponctuelles de l'EV du VTI et du VVAI identiques chez les 2 à 8 ans *Ajustée en fonction du site de l'étude, de l'âge (en années),		

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	des trois composants du vaccin avec les souches en circulation		Total : 568	de la race, du régime d'ass., du site de recrutement et des affections à risque élevé **Résumé :** La vaccination durant la saison 2010-2011 aux É.-U. a entraîné un effet protecteur modéré durant une année où les trois souches en circulation présentaient une bonne correspondance avec ceux du vaccin. Le VTI et le VVAI ont présenté une efficacité réelle similaire chez les 2 à 8 ans. Les conclusions quant au groupe d'âge spécifique des 5 à 18 ans sont difficiles à tirer, puisque les 9 à 18 ans sont mêlés aux adultes de 30 à 70 ans, alors que les 5 à 8 ans le sont avec les enfants plus jeunes (?) (groupes d'âge variables rapportés : 0,5 à 8 ans, 2 à 8 ans, 3 à 8 ans, etc.).		
Yamaguchi S, Ohfuji S et Hirota Y. Influenza vaccine effectiveness in primary school children in Japan: A prospective cohort study using rapid diagnostic test results. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2010;16:407-413.	VTI Formulation de la saison 2006-2007 0,3 mL (concentration de 30 µg/mL par dose) L'administration de deux doses à quatre semaines d'intervalle est la norme au Japon; toutefois, les	Cohorte prospective Saison 2006-2007 Sources des données : - Questionnaire initial aux parents (information démographique, état de santé, statut vaccinal) - Formulaire de déclaration de cas de grippe aux parents (y compris le résultat du	Tous les élèves de quatre écoles primaires sélectionnés au hasard dans la ville de Tsuchiura Âge : 6 à 12 ans N = 2 574 n(vaccinés) = 1 153 n(non vaccinés) = 1 413	**Résultats évalués :** EV (1-RC) contre la grippe confirmée par test de dépistage rapide **Résultats :** Taux de réponse de 98,7 % aux questionnaires initiaux Cas positifs de grippe : n = 429 (16,7 %) Cas de grippe de type A : n = 129 (5,0 %) Cas de grippe de type B : n = 294 (11,4 %) Deux types : n = 6 (0,2 %) Cas diagnostiqués cliniquement seulement (non inclus dans	Niveau II-2	Passable

Données probantes sur l'efficacité potentielle et réelle des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	enfants qui avaient reçu seulement une dose étaient également considérés comme vaccinés dans cette étude Souche de la grippe de type B en circulation signalée comme ayant une bonne correspondance avec le composant du vaccin	test diagnostique de l'enfant) *Les auteurs notent que l'apparition des SG était suivie de façon égale chez les élèves vaccinés et les élèves non vaccinés par l'administration scolaire. En outre, les parents étaient fortement encouragés à amener leurs enfants à la clinique pour y subir des tests de dépistage. Cependant, les enfants dont la grippe n'était pas déclarée à l'administration scolaire étaient automatiquement classés comme « non infectés ».* Japon		le calcul du rapport de cotes de l'EV) : n = 55 (2,1 %) Sujets non infectés : n = 2 090 (81,2 %) EV globale (ajustée*) contre tout type de grippe : 21 % (IC de 95 % de -**8** à 42) EV contre la grippe de type A : 44 % (8 à 66) EV contre la grippe de type B : 5 % (-**37** à 34) *Modèle logistique tenant compte de : école, année scolaire, sexe, nombre de frères et sœurs, maladie sous-jacente, vaccination au cours de la saison précédente, type correspondant de grippe au cours de la saison précédente, vaccination durant la saison en cours **Résumé :** L'EV s'est révélée faible contre la grippe de type A et non significative contre la grippe de type B ou contre l'ensemble des virus grippaux, en dépit d'une bonne correspondance entre le vaccin et les souches circulantes de la grippe de type B. Les auteurs suggèrent que les faibles taux d'EV peuvent s'expliquer par la faible sensibilité des tests de dépistage rapide et/ou la présence d'un biais potentiel au niveau des comportements favorisant la santé.		

Tableau 2. Efficacité potentielle et réelle des VVAI

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Davis MM, King JC, Jr., Moag L, Cummings G et Magder LS. Countywide school-based influenza immunization: Direct and indirect impact on student absenteeism. *Pediatrics*. 2008;122:E260-E265.	VVAI (MedImmune) Formulation de 2005-2006 Administration d'octobre à décembre 2005	Écologique Intervention : comté de Carroll, saison grippale 2005-2006 Témoin 1 : comté de Frederick (aucune vaccination en milieu scolaire) Témoin 2 : les 4 saisons précédant l'intervention Analyse de variance bidimensionnelle portant sur les années et les comtés	**Groupe ciblé par le programme d'intervention :** Élèves en bonne santé (de 5 à environ 11 ans) de l'ensemble des (21) écoles primaires publiques du comté de Caroll, 2005-2006 Couverture de la campagne scolaire = 44 % (n = 5 319/12 090) Le statut vaccinal des participants à l'étude n'a pas été évalué. **Population évaluée** : L'ensemble des écoles primaires, intermédiaires et secondaires pour l'année d'intervention (2005-2006) et les années précédant l'intervention (2001-2002 à 2004-2005) dans les deux comtés.	**Résultats évalués** : Efficacité directe et indirecte contre l'absentéisme des élèves toutes causes confondues durant une éclosion de la grippe **Résultats :** Le programme de vaccination a été associé à une atténuation significative de l'augmentation du taux d'absentéisme durant la saison grippale; effets tant directs qu'indirects. Augmentation du taux d'absentéisme durant la saison grippale *vs* le taux d'absentéisme de référence : Primaire : Témoin : 1,79 Intervention : 0,61 Différence estimative (IC de 95 %) : 1,0 (0,1-1,9), $p = 0,029$ Secondaire : Témoin : 1,80 Intervention : 0,3	Niveau II-3	Passable

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
		Maryland, É.-U.	Exclusion : Les données des écoles qui ont participé à d'autres essais portant sur les VVAI durant les années précédant l'intervention (3 écoles du comté de Carroll pour l'année 2004-2005 et 1 école pour l'année 2003-2004)	Différence estimative (IC de 95 %) : 0,9 (0,1-1,7), $p = 0,028$ (Remarque : « Témoin » ci-dessus correspond aux deux groupes témoins : le comté de Caroll de 2001 à 2004-2005 et le comté de Frederick de 2001 à 2005-2006) Des observations semblables, mais avec des DNS, ont été faites pour les écoles intermédiaires et durant les semaines d'activité grippale de pointe, toutes les écoles. **Résumé :** Le taux d'absentéisme a diminué dans le groupe d'âge cible pour la vaccination (direct) et le groupe d'enfants plus âgés (indirect), mais le statut vaccinal des participants n'a pas été évalué.		
Gaglani MJ, Piedra PA, Herschler GB *et al.* Direct and total effectiveness of the intranasal, live-attenuated, trivalent cold-adapted influenza virus vaccine against the 2000-2001 influenza A(H1N1) and B epidemic in healthy children. *Arch Pediatr Adolesc Med.*	VVAI (VAF-T; MedImmune), 0,25 mL par narine ($10^{6,7}$ $DICT_{50}$ par souche) Dose unique Vaccins de 1998-1999 à 2000-2001 À l'année 3 (2000-	Essai non randomisé, ouvert, communautaire Essai de pré-homologation de phase III Les données sur la maladie/l'EV correspondent à la saison grippale 2000-2001 seulement Source des données :	**Sujets vaccinés :** Enfants en bonne santé âgés de 18 mois à 18 ans (*aucune donnée provenant des enfants de 1,5 à 4 ans)* N (doses de VVAI sur 3 ans) = 14 669 *(y compris les non-membres d'un régime d'ass. maladie, environ 50 %, non inclus dans l'analyse des données sur les résultats).* **Groupe évalué :** Membres d'un régime assurance maladie issus des collectivités	**Résultats évalués :** – Efficacité directe contre les MRAIM en période d'épidémie de grippe (sujets vaccinés *vs* sujets non vaccinés dans la collectivité d'intervention *vs* les sujets non vaccinés dans les collectivités de comparaison) – Durée de la protection des VVAI administrés l'année antérieure **Résultats :** **EV *vs* MRAIM** au cours de la période épidémique entière, 1-RR (IC de 95 %) : Cumul sur 3 ans dans les collectivités d'intervention/[*vs* d'autres] collectivités	Niveau II-1	Bonne

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
2004;158(1):65-73.	2001), seulement 1 sujet sur 3 avait été vacciné avant l'éclosion Dans le vaccin de 2000-2001 (année 3), la souche A (H1N1) était la souche A/New Caledonia (concordant avec la souche en circulation en 2000-2001) *vs* la souche A/Beijing dans le vaccin des années 1 et 2 (non-concordance avec la principale souche en circulation en 2000-2001) Seule la souche H1N1/B s'est révélée épidémique, deux souches B étant en circulation	données admin. provenant des régimes d'assurance maladie Temple-Belton (intervention) *vs* Waco/Bryan et College Station (comparaison), Texas, É.-U.	d'intervention et des collectivités témoins. Remarque : Le « cumul des années (1/2/3) » indique la dernière année où l'enfant s'est fait vacciner (c.-à-d. vaccination cumulative sur 1 ou 2 ou 3 ans) **Collectivité d'intervention :** N (sujets vaccinés) = 3 794 Cumul sur 3 ans : n (5-9 ans) = 807 n (10-18 ans) = 937 Cumul sur 2 ans : n (5-9 ans) = 285 n (10-18 ans) = 498 Année 1, n = 582 N (non-receveurs) = 9 325 n (5-9 ans) = 2 232	Tous âges : 20 % (14-25)/[18 % (13-24)] 5-9 ans : 24 % (18-37)/[22 % (12-31)] 10-18 ans : 14 % (0-25)/[14 % (2-26)] Année 3 seulement (c.-à-d. sujets vaccinés une seule fois en 2000-2001, n = 848) : EV significative dans la collectivité d'intervention, pour les enfants de 5 à 9 ans et les enfants de 10 à 18 ans. Entre les collectivités, EV significative pour les enfants de 10 à 18 ans, mais pas pour les enfants de 5 à 9 ans (données non indiquées) Cumul sur 2 ans dans les collectivités d'intervention/[vs d'autres] collectivités Tous âges : 18 % (9-27)/[17 % (7-26)] 5-9 ans : 23 % (7-37)/[21 % (4-36)] 10-18 ans : 3 % (**-16**-9)/[4 % (**-14**-20)] Année 2 seulement (c.-à-d. sujets vaccinés une seule fois en 1999-2000, n = 931) : – EV statistiquement significative au sein d'une même collectivité et d'une collectivité à l'autre pour les enfants de 5 à		

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	(vaccin concordant avec la souche B/Beijing, non concordant avec la souche B/Sichuan)		n (10-18 ans) = 5 249 **Collectivité témoin :** Vaccin autre qu'un VVAI N (non-receveurs) = 16 264 n (5-9 ans) = 4 470 n (10-18 ans) = 8 435	9 ans, mais pas pour ceux de 10 à 18 ans 5-9 ans : 24 % (4-42); 22 % (1-39) 10-18 ans : 11 % (-**12**-31); 12 % (-**12**-31) **Taux de MRAIM** (pour 10 000 jours-enfants) dans les groupes de sujets non vaccinés **Sujets non vaccinés des collectivités d'intervention :** 5-9 ans : 61,7 10-18 ans : 32,2 **Sujets non vaccinés des collectivités de comparaison :** 5-9 ans : 59,7 10-18 ans : 32,7 **Début de l'épidémie** – Résultats semblables à ceux de la période d'épidémie totale. *(plus spécifique de la souche A/H1N1 dans la collectivité d'intervention, où des pointes A/B biphasiques ont été observées)* **Après la fin de l'épidémie** (6 semaines après la fin de la saison) :		

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				Taux de MRAIM considérablement plus élevé chez les sujets vaccinés pendant 3 ans *vs* les sujets non vaccinés dans la collectivité d'intervention ($p < 0,01$) **Résumé :** Les VVAI semblaient directement efficaces et dans la même mesure, sans égard à la collectivité témoin. L'EV s'est maintenue au-delà de l'année de vaccination et malgré certaines non-concordances de souche. L'examinateur ne remarque aucune donnée soutenant un effet collectif contre le taux de MRAIM chez les sujets non vaccinés (intervention *vs* témoin). Les enfants vaccinés ont plus tard présenté une incidence de MRAIM non associée à la grippe plus élevée que celle des enfants non vaccinés.		
Glezen WP, Gaglani MJ, Kozinetz CA *et al.* Direct and indirect effectiveness of influenza vaccination delivered to children at school preceding an epidemic caused by 3 new influenza virus variants. *J Infect Dis.* 2010;202(11):162	Programme de vaccination en milieu scolaire : VVAI (0,1 mL par narine) ou VTI (0,5 mL; pour les enfants atteints d'affections) *(mise en garde concernant les indications de l'auteur quant à la différence d'efficacité entre*	Essai non randomisé, ouvert, contrôlé par substance active, communautaire Comparabilité entre les collectivités avec (intervention) ou sans (témoin) programme de vaccination en milieu scolaire Données provenant de membres d'un régime d'ass. maladie	**Groupe cible des programmes de vaccination :** Enfants de 5 à 11 ans dans le comté d'intervention – Vaccination de 48 % de la population scolaire admissible en fonction de l'âge (84,8 % : VVAI et 15,2 % : VTI) – Des vaccins ont également été administrés à l'extérieur du programme en milieu scolaire (voir la couverture ci-dessous pour la population de l'étude). **Sujets vaccinés dans la population de l'étude :** enfants de 5 à 11 ans inscrits à	**Résultats évalués :** Protection indirecte dans la collectivité; taux de MRAIM et cas de grippe confirmés en laboratoire (flacon cylindrique suivi d'une culture à partir d'échantillons positifs au départ). Secondaire : protection directe. **Résultats :** N^bre de cas de MRAIM au cours de la période d'éclosion de la grippe : N = 27 614 n (intervention) = 11 152 (d'une population évaluée de 50 665)	Niveau II-1	Médiocre

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
6-33	*les vaccins*) Témoin : aucun vaccin Les souches dominantes en circulation diffèrent des 3 souches vaccinales Une proportion de 100 % (50 sur 50) des cas ayant fait l'objet d'une analyse des sous-types ont révélé une infection par une variante de la souche	seulement (au sein des collectivités) Saison grippale 2007-2008 Temple-Belton (intervention) *vs* Waco/Bryan (témoin), Texas, É.-U. NCT00138294	un régime d'ass. maladie : Intervention : N = 7 712 n (VVAI) = 4 430 n (VTI) = 1 413 n (aucun vaccin) = 1 869 couverture vaccinale : 75,8 % (57,4 % [VVAI] + 18,3 % [VTI]) Témoin : N = 5 043 n (VVAI) = 188 n (VTI) = 1 049 n (aucun vaccin) = 3 806 Couverture vaccinale : 24,5 % (3,7 % [VVAI] +20,8 % [VTI]) Un écart de 51,3 % au chapitre de la	n (témoin) = 16 406 (d'une population évaluée de 67 036) Taux de MRAIM dans les collectivités d'intervention/de comparaison. Risque relatif au cours de 4 périodes de l'année (IC de 95 %); pourcentage inférieur de cas de MRAIM dans la collectivité d'intervention : Avant la vaccination (semaine 27-42) : 0,97 (0,95-1,00); **DNS** de 3 % Vaccination (semaine 43-51) : 0,89 (0,86-0,91); 11 % (significatif) Épidémie de la grippe (semaine 52-11) : 0,90 (0,88-0,92); 10 % (significatif) Après l'épidémie de la grippe (sem. 12-26) : 0,91 (0,88-0,93); 9 % (signif.) Taux de MRAIM en fonction de l'âge durant l'épidémie : Les RR varient de 0,85 à 0,94 pour l'ensemble des groupes d'âge. Une DNS a été observée seulement dans le groupe d'âge de 12 à 18 ans : RR = 1,07 (0,99-1,17). Taux de grippe confirmée : **DNS** entre les collectivités tant pour ce qui est du nombre de cultures (N = 1 006; 482 *vs* 524) que du nombre de cultures révélant des cas positifs de grippe		

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
			couverture vaccinale entre les groupes. **Population évaluée :** N = 117 701 membres d'un régime d'ass. maladie (tous âges) Intervention : n = 50 665 (50 % de la population, région du comté de Bell) Témoin : n = 67 036 (regroupement de 2 régions, dont 25 % des habitants de chacune d'elles étaient membres). Groupes d'âge non ciblés : Le taux de couverture vaccinale apparaissant dans la Figure 1 semble comparable entre les groupes témoin/d'intervention.	(N = 524; 236 *vs* 288) Protection des personnes non vaccinées (effet collectif) DNS entre les collectivités d'intervention et de témoin pour ce qui est du taux de cas de grippe confirmée chez les patients non vaccinés (203/397 *vs* 250/449) Efficacité directe (VVAI, collectivité d'intervention) : VVAI : 11 cultures sur 4 430, **n = 1** cas positif de grippe Aucun vaccin : 28 cultures sur 1 869, n = 13 cas positifs de grippe *(aucune analyse statistique – une valeur* p *citée de façon à semer la confusion dans le texte correspond plutôt à un biais statistiquement significatif relatif à la décision du médecin de mettre en culture des échantillons, qui a touché 6 fois plus de patients non vaccinés que de patients vaccinés)* – Visites hebdomadaires en raison d'une MRAIM (c.-à-d. incidents supplémentaires au-delà de la première visite en raison d'une MRAIM) significativement inférieures dans le groupe ayant reçu un VVAI par rapport au groupe de sujets non vaccinés (p =0,002) **Résumé :** Les cultures de surveillance tendent à indiquer une efficacité		

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				directe, mais cela est contredit par un faible nombre de cas, de faibles taux d'échantillons et des biais relatifs à ceux-ci. Aucune donnée ne semble soutenir l'EV indirecte revendiquée par les auteurs : les différences au chapitre de la MRAIM sont observables avant le début de la vaccination contre la grippe et se maintiennent au-delà de la saison grippale. Les données plus spécifiques concernant les cas de grippe confirmée montrent une DNS entre les collectivités d'intervention et de témoin et une DNS entre les collectivités non vaccinées.		
Grijalva CG, Zhu Y, Simonsen L, Mitchel E et Griffin MR. The population impact of a large school-based influenza vaccination campaign. *PLoS ONE.* 2010;5:e15097.	VVAI (MedImmune) Formulations de 2005-2006 et 2006-2007 Concordance sous-optimale avec les virus en circulation	Cohorte rétrospective Source des données : dossiers électroniques provenant de l'ensemble des hôpitaux agréés du Tennessee. Groupe d'intervention : enfants de 5 à 17 ans du comté de Knox (prog. de vaccination de 2005-2006 et de 2006-2007) Groupe témoin : 8 comtés environnants (aucun programme de vaccination)	**Groupe cible des programmes de vaccination :** Enfants en bonne santé du comté de Knox, âgés de 5 à 17 ans (programme en milieu scolaire de 2005-2006 et de 2006-2007) Couverture du programme : environ 41 % (2005-2006) et 48 % (2006-2007) des enfants admissibles Le statut vaccinal des participants à l'étude n'a pas été déterminé **Groupe évalué** : Tous les patients des comtés d'intervention et des comtés	**Résultats évalués :** Efficacité directe (âge cible) et indirecte (tous les groupes d'âge) à l'égard des visites au service d'urgence et des hospitalisations en raison d'une MRAIM attribuable à la grippe. Attribution d'une MRAIM à la grippe par soustraction (nombre de cas hebdomadaires excédentaires durant la période grippale par rapport aux valeurs initiales modélisées). **Résultats :** 5-17 ans : *Années de campagne* – DNS au chapitre des taux relatifs d'hospitalisation [RR = 0,93 (0-2,38)] Taux de visites au service d'urgence; RR du comté de Knox:témoin (IC de 95 %) : 2005-2006 : 0,55 (0,27-0,83) ou réduction significative de 45 %	Niveau II-2	Passable

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
		7 saisons grippales (avant la campagne : de 2000-2001 à 2004-2005; campagne de 2005-2006 à 2006-2007) Comté de Knox et 8 comtés environnants, Tennessee, É.-U.	témoins qui se sont rendus au service d'urgence ou qui ont été hospitalisés en raison d'une MRAIM attribuable à la grippe (tous les hôpitaux de l'État, tous âges des patients). Population des comtés (n) et pourcentage de la population âgée de 5 à 17 ans : Comté de Knox : 385 899; 16,2 % Témoin : 422 064; 17,0 % N^{bre} d'effets (5-17 ans) : Visites au service d'urgence : Comté de Knox : n = 30 630 Témoin : n = 36 670 Hospitalisations : Comté de Knox : n = 1 395 Témoin : n = 1 678	2006-2007 : 0,70 (0,56-0,84) ou réduction significative de 30 % Deux années : 0,65 (0,46-0,84) ou réduction significative de 35 % Taux moyen des visites de la population au service d'urgence en raison de la grippe Knox : 9,11 (6,94-11,28) pour 1 000 sujets Témoin : 13,97 (11,79-16,15) pour 1 000 sujets Répartition en fonction de l'âge (RR de Knox :témoin, IC de 95 %) : 5-11 ans : 0,67 (0,44-0,90), réduction significative de 33 % 12-17 ans : 0,66 (0,34-0,98), réduction significative de 34 % *Années précédant la campagne* – DNS entre le comté de Knox et les comtés témoins sur le plan des RR; relativement stable d'une année à l'autre et DNS à partir de 1. Sur 5 saisons : Taux des visites au service d'urgence [RR = 0,95 (0,74-**1,16**)] Taux d'hospitalisation [RR = 0,82 (0-**1,98**)]. Autres groupes d'âge (efficacité indirecte) : *Années de campagne* –		

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
			N^bre^ d'effets, autres groupes d'âge : Non indiqué	DNS tant pour ce qui est des résultats que pour l'ensemble des groupes d'âge (< 5 ans, 18-34 ans, 35-49 ans, 50-64 ans, 65 ans et plus et 18 ans et plus) *Années précédant la campagne –* DNS, sauf pour les sujets de 18 à 34 ans, qui avaient présenté une réduction significative du RR au chapitre des visites au service d'urgence en raison d'une MRAIM *vs* le groupe témoin **Résumé :** Les deux années des campagnes de vaccination ont donné à penser qu'il y a eu une efficacité directe/mixte à l'égard des visites au service d'urgence en raison d'une MRAIM attribuée à la grippe. (Résultats comparables dans les sous-groupes d'enfants âgés de 5 à 11 ans *vs* 12 à 17 ans). Aucune immunité collective démontrable dans quelque groupe d'âge (non cible) plus jeune ou plus vieux que ce soit. Au contraire, la réduction historique du RR des visites au service d'urgence de Knox *vs* le groupe témoin d'adultes de 18 à 34 ans a présenté une augmentation relative pour atteindre une DNS durant les années d'intervention.		
287. Grijalva CG, Zhu Y et Griffin MR. Evidence of effectiveness from a large county-wide school-based influenza immunization	VVAI (MedImmune) Formulations de 2005-2006 et 2006-2007 pour les années	Cohorte rétrospective Source des données : dossiers médicaux d'un seul hôpital pour enfants desservant les deux groupes de	**Groupe cible des programmes de vaccination :** Enfants en bonne santé du comté de Knox, âgés de 5 à 17 ans (programme en milieu scolaire de 2005-2006 et de 2006-2007)	**Résultats évalués :** Efficacité directe (5 à 17 ans) et indirecte (< 5 ans) des campagnes de vaccination *vs* les résultats positifs au test rapide de dépistage de la grippe **Résultats** *(IC de 95 % englobant la valeur 1 indiquant une DNS du risque entre les groupes de l'étude)* :	Niveau II-2	Passable ou médiocre

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
campaign. *Vaccine*. 2009;27:2633-2636.	d'intervention Concordance sous-optimale avec les virus en circulation	l'étude Groupe d'intervention : enfants ayant participé à la campagne de vaccination du comté (Knox) Groupe témoin : enfants des comtés environnants n'ayant participé à aucune campagne de vaccination 7 saisons grippales (avant la campagne : de 2000-2001 à 2004-2005; campagne de 2005-2006 à 2006-2007) Comté de Knox et 8 comtés environnants, Tennessee, É.-U.	Couverture du programme : environ 41 % (2005-2006) et 48 % (2006-2007) des enfants admissibles Le statut vaccinal des participants à l'étude n'a pas été déterminé. **Groupe évalué** : L'ensemble des enfants de moins de 18 ans qui ont effectué une visite à l'hôpital (1) et qui ont subi des tests de dépistage rapides de la grippe Au cours de l'ensemble des 7 saisons grippales : N = 17 095 n (Knox) = 10 425 (6 460 < 5 ans) n (témoin) = 6 670 (4 517 < 5 ans) Années d'intervention (Knox, témoin) : 2005-2006 : n = 330 273 2006-2007 : n = 845 513	<u>Au départ</u> (5 saisons précédant la campagne) : – **DNS** au chapitre du RR des résultats positifs au test de dépistage de la grippe pour le comté de Knox *vs* les témoins durant quelque saison que ce soit, pour les deux groupes d'âge (< 5 ans et 5-17 ans). – Activité grippale et utilisation des soins de santé comparables dans les deux groupes. <u>Saisons des campagnes</u> : 5-17 ans : 21 %, **DNS** au chapitre de la réduction du RR au cours de la première année d'intervention et réduction significative de 27 % dans la deuxième année d'intervention. RR du comté de Knox *vs* témoin (IC de 95 %) : 2005-2006 : 0,79 (0,59-1,05) 2006-2007 : 0,73 (0,60-0,87) Stratification des 5-11 ans et des 12-17 ans : Pourcentage de réduction des estimations ponctuelles du RR : 14 % et 24 % chez les plus jeunes, 39 % et 37 % chez les plus vieux, au cours des années d'intervention 1 et 2, respectivement. **DNS** au cours de l'année 1, significative au cours de l'année 2.		

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
			Groupe des 5 à 17 ans (âge moyen, IC de 95 %) : Knox, n = 3 965 [9,43 (9,32-9, 55)] Témoin, n = 2 153 [8,54 (8,39-8,68)] Âge moyen dans le comté de Knox (groupe des 5 à 17 ans), significativement plus vieux ($p < 0,001$)	RR du comté de Knox *vs* témoin (IC de 95 %) : 5-11 ans : - 2005-2006 : 0,86 (0,6-**1,24**) - 2006-2007 : 0,76 (0,62-0,94) 12-17 ans : - 2005-2006 : 0,61 (0,37-**1,02**) -2006-2007 : 0,63 (0,42-0,96) < 5 ans : Aucun effet immunitaire collectif apparent ni par année ni globalement (à part pour la valeur 1, **DNS** au chapitre des RR). **Résumé :** – Efficacité directe dans les cas de grippe confirmée en laboratoire, qu'on a démontrée 1 année sur 2, ce qui contraste avec la démonstration d'EV pour les 2 années faite en 2010 par le même auteur (mêmes sujets, résultats différents; l'examinateur met en garde contre des inexactitudes dans l'étude présente) - La réduction du pourcentage des estimations ponctuelles chez les adolescents plus âgés est plus importante que chez les plus jeunes, mais les IC se chevauchent. – Aucun bienfait direct démontrable chez les enfants < 5 ans (N = 10 977 dans les deux groupes d'étude)		

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Halloran M, Longini I, Gaglani M *et al.* Estimating efficacy of trivalent, cold-adapted, influenza virus vaccine (CAIV-T) against influenza A (H1N1) and B using surveillance cultures. *Am J Epidemiol.* 2003;158:305-311.	**VVAI** (Aviron/MedImmune) Témoin : aucun vaccin La formulation congelée contenait 10^7 $DICT_{50}$ de chacune des souches Dose unique Vaccins de 1999-2000 et de 2000-2001 Dans le vaccin de 2000-2001, la souche A/Caledon	Étude communautaire, non randomisée, ouverte (essai de pré-homologation de phase III) Données sur la maladie provenant de la saison grippale 2000-2001 seulement (les données sur la vaccination remontent au maximum à 2 ans) Temple-Belton, Texas, É.-U.	**Groupe cible des programmes de vaccination :** Tous les enfants de Temple-Belton en bonne santé et âgés de 18 mois à 18 ans se sont fait offrir la vaccination par un VVAI (N = environ 19 700) *(les données relatives aux enfants de 1,5 à 4 ans ne sont pas indiquées ici.)* **Groupe de l'étude évalué :** L'analyse comprend seulement les membres du régime d'ass. maladie SWHP (les auteurs signalent que 80 % de la population est membre du régime). <u>Sujets vaccinés en 2000-2001</u> n (VVAI) = 2 281 (848 sujets non vaccinés en 1999-2000 + 1 444 sujets vaccinés les deux années) 5-9 ans = 807	**Résultats évalués :** Efficacité directe contre la MRAIM et contre la MRAIM ajustée en fonction des échantillons de validation (à l'aide du score moyen des cas de grippe confirmée en laboratoire dans les cultures de surveillance provenant du groupe de l'étude). **Résultats :** <u>Cultures de surveillance</u> n (cas positifs de grippe)/n (échantillons) : Total = 138/405 (34 %) Sujets non vaccinés : 133/327 (41 %) VVAI, 2000-2001 : 5/52 (10 %) VVAI, 1999-2000 : 4/26 (15 %) 4 cas de grippe sur 5 en 2000-2001 et 3 cas de grippe sur 4 en 1999-2000 étaient attribuables à la souche B/Sichuan, l'autre (1) étant la souche A/Caledonia Témoins : 65 cas sur 133 étaient attribuables à la souche B/Sichuan et 64 cas sur 133, à la souche A/Caledonia On a prélevé des échantillons dans un nombre significativement plus élevé d'enfants non vaccinés que d'enfants vaccinés en 2000-2001 (7,7 % *vs* 5,6 %, $p = 0,03$).	Niveau II-1	Médiocre

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	ia (H1N1) concordait avec la souche en circulation en 2000-2001 (*vs* le vaccin de 1999-2000 de la souche A (H1N1), qui ne concordait pas avec la principale souche en circulation en 2000-2001) Deux souches B en circulation (une en concordance et la souche B/Sichuan en non-concordance avec les vaccins des deux années)		10-18 ans : 937 Sujets vaccinés en 1999-2000 (sujets non vaccinés en 2000-2001) n (VVAI) = 931 5-9 ans = 285 10-18 ans = 498 Sujets non vaccinés n (témoin) = 9 325 5-9 ans = 2 232 10-18 ans = 5 249	EV (1-RR) 1) *vs* le taux de MRAIM (non ajusté, appelé M ci-dessous) ou par rapport à la valeur de MRAIM ajustée en fonction de la culture de surveillance (appelée S ci-dessous), par groupe d'âge Chez les sujets vaccinés en 2000-2001 (%, limites de l'IC de 95 %) : 5-9 ans. M : 25 % (15-34); S : 80 % (26-95) 10-18 ans. M : 14 % (1-26); S : 70 % (13-90) Dans le groupe de sujets vaccinés seulement en 1999 5-9 ans – M : 23 % (9-38); S : 81 % (-**22**-97) 10-18 ans – M : 3 % (-**13**-18); S : 57 % (-**21**-85 %) – *vs* les souches A ou B [tous âges, ajustement en fonction d'une méthode de culture de surveillance moyenne; % (limites de l'IC de 95 %)] : Sujets vaccinés en 2000-2001 : A : 92 % (42-99); B : 66 % (9-87) Sujets vaccinés en 1999-2000 : A : 84 % (-**11**-98); B : 50 % (-**49**-83) **Résumé** : Correspondance avec les observations de Gaglani (2004) sur les mêmes sujets et tendance à indiquer		

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				une ampleur plus importante de l'EV contre la grippe que contre la MRAIM. L'examinateur fait remarquer la validité contestable du modèle d'ajustement de l'EV utilisé; p. ex. culture non randomisée, faible nombre de cas, échantillonnage de proportion réduite. Effet de la vaccination de 1999-2000 contre la MRAIM après une deuxième saison dans un sous-groupe d'enfants de 5 à 9 ans seulement : il faut faire preuve de prudence lorsqu'on interprète la comparaison des sujets vaccinés en 2000-2001 âgés de 5 à 9 ans à ceux de 10 à 18 ans (63 % cumulaient 2 ans de vaccination, leur âge était inconnu et il n'y avait aucune indication sur la répartition équilibrée entre les sous-groupes d'âge).		
Halloran ME, Piedra PA, Longini IM, Jr. *et al.* Efficacy of trivalent, cold-adapted, influenza virus vaccine against influenza A (Fujian), a drift variant, during 2003-2004. *Vaccine*. 2007;25(20):4038-45.	VVAI (MedImmune) 2003-2004 (10^7 UFF par souche) à des enfants en bonne santé VTI (enfants atteints d'affections) 0,5 mL par voie IM	Essai prospectif, ouvert, non randomisé, communautaire Saison grippale 2003-2004 Utilisation des données admin. du régime d'ass. maladie SWHP concernant la collectivité d'intervention seulement	**Sujets vaccinés** : Enfants de 5 à 18 ans de la collectivité d'intervention N = 6 403, 5-18 ans $n_{(VVAI)}$ = 1 706 enfants en bonne santé 5-9 ans : n = 757 10-18 ans : n = 949 $n_{(sujets\ non\ vaccinés)}$ = 3 166 enfants en bonne santé 5-9 ans : n = 739 10-18 ans : n = 2 427 $n_{(ANTÉR.}$; receveur antérieur d'un VVAI en	**Résultats évalués :** Effets protecteurs directs des VVAI contre les souches résultant d'une dérive antigénique Critère d'évaluation principal : incidence de la MRAIM durant la période d'éclosion de 10 semaines. EV contre la MRAIM ajustée en extrapolant la proportion de cas positifs de grippe des échantillons de surveillance à l'ensemble des données concernant la MRAIM. <u>Efficacité contre la MRAIM (1-RR, IC de 95 %)</u> VVAI, 5-9 ans : 0,31 (0,11; 0,47) 10-18 ans : 0,24 (0,03; 0,40)	Niveau II-1	Bonne

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	Dose unique Chevauchement à noter : période de vaccination du 10 octobre au 30 décembre Période d'éclosion du 12 octobre au 20 décembre Seulement 58 % des sujets ont reçu un vaccin avant la semaine de pointe L'épidémie a été causée principalement par la souche H3N2 A/Fujian en circulation résultant d'une dérive antigénique (le vaccin contenait la	Collectivité d'intervention : Temple-Belton (avec programme de vaccination) NCT00138294 Texas, É.-U.	1998-2001, mais pas en 2002 ni en 2003) = 983 n ($_{VTI}$) = 548 (données non indiquées ici, car les enfants étaient atteints d'affections)	ANTÉR. 5-9 ans : -0,25 (-0,61; 0,05) 10-18 ans : -0,07 (-0,28; 0,10) Efficacité contre le taux de MRAIM ajusté en fonction des échantillons de validation (au moyen d'échantillons de surveillance internes et externes) VVAI, 5-9 ans; 0,60 (0,25; 0,84) 10-18 ans : 0,54 (0,23;0,78) ANTÉR. 5-9 ans : 0,17 (-0,50; 0,61) 10-18 ans : -0,07 (-0,28; 0,39) Taux de cas positifs de grippe dans les échantillons de surveillance (culture sur environ 9 % du nombre total) : VVAI, 5-9 ans; 7/24 (29 %) 10-18 ans : 9/24 (38 %) ANTÉR. 5-9 ans; 10/30 (33 %) 10-18 ans : 23/44 (52 %) Aucune vaccination : 5-9 ans : 27/54 (50 %)		

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	souche A/ Panama).			10-18 ans : 65/105 (62 %) **Conclusions :** Le VVAI a offert une protection croisée contre les souches résultant d'une dérive antigénique. Aucune donnée concernant la protection durable offerte par les vaccins administrés lors de saisons antérieures. L'examinateur fait remarquer des améliorations apportées au modèle d'ajustement pour l'ensemble de validation de l'EV utilisé dans le cadre de cette étude, par rapport à celui utilisé par les auteurs antérieurement (Halloran 2003).		
Hull HF, McBean AM, Caldwell D *et al.* Assessing herd immunity in the elderly following the vaccination of school-children with LAIV: a county-level analysis. *Proc. Vaccinol*. 2010; 2 :92-100	VVAI (MedImmune) Intervention : programmes de vaccination en milieu scolaire Vaccins de 2005-2006 et de 2006-2007 concordant avec les souches en circulation pour les deux années	Étude écologique Utilisation des données admin. rétrospectives du régime d'ass. médicale Medicare Saisons témoins : de 2000 à 2004-2005 (TN), de 2000 à 2005-2006 (MN) Saisons d'intervention : 2005-2006 (TN)2006-	**Groupe cible des programmes de vaccination :** Enfants d'âge scolaire des comtés d'intervention. Couverture de 41 % à >50 %, tous les ans, chacun des comtés. **Groupe évalué :** Participants du régime Medicare âgés de 65 à 99 ans dans les comtés d'intervention et les comtés témoins. Exclusions : patients atteints d'insuffisance rénale terminale, nouvelles hospitalisations survenant dans les 14 jours, cas de P et G non diagnostiqués initialement.	**Résultat évalué :** Efficacité indirecte de la vaccination des enfants chez les personnes âgées : – Hospitalisations attribuables à des cas de P et G durant la saison grippale – Consultation externe et visites en cabinet en raison d'une MRAIM durant la saison grippale **Résultats :** P et G; RR, intervention/comparaison (IC de 95 %) TN : – Les RR de 4 saisons témoins sur 5 comportaient des IC dépassant 1,0; Estimations ponctuelles : 0,89; 0,91; 0,89; 0,87. Une saison	Niveau II-3	Passable

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
		2007 (TN et MN) Comté de Knox *vs* comté de Davidson, TN; 3 comtés du MN regroupés (intervention et comparaison) Tennessee (TN) et Minnesota (MN), É.-U.		témoin, RR significatif de 0,82 (0,69-0,97) – 5 saisons antérieures combinées : 0,87 (0,80-0,94) – Année d'intervention 2005-2006 : 0,74 (0,61-0,87); réduction significative *vs* saisons témoins combinées, $p = 0,042$ – Année d'intervention 2006-2007 : DNS de 0,92 (0,74-1,10); $p = 0,32$ MN : Les RR des 6 saisons témoins présentaient chacune des IC dépassant 1,0. Estimations ponctuelles : 0,97; 1,15; 1,14; 1,05; 1,10; 1,06 Combinaison des 6 saisons témoins : 1,07 (0,98-1,17) Année d'intervention 2006-2007 : 1,49 (1,03-1,95); **augmentation** significative *vs* saisons témoins, $p = 0,026$ MRAIM TN : RR d'intervention/de comparaison > 1,0 pour toutes les années. DNS entre les années d'intervention et les années combinées précédant l'intervention (données non indiquées) Le Tableau et la Figure 3 semblent être une copie erronée de la Figure 2 et des données sur les cas de P et G.		

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				MN : RR d'intervention/de comparaison et limite supérieure de l'IC < 1,0 pour toutes les années. Estimations ponctuelles du RR des saisons témoins : 0,85; 0,83; 0,81; 0,86; 0,90; 0,84 Année d'intervention 2006-2007 : 0,85 **Résumé :** En prenant en compte les variations saisonnières de plusieurs avant-saisons, les auteurs font remarquer qu'il leur a été impossible de reproduire l'efficacité collective signalée par d'autres (Piedra 2005) et ce, malgré une couverture vaccinale plus élevée chez les enfants. L'ensemble des comparaisons relatives à la MRAIM ont montré des DNS. Pour ce qui est des cas de P et G, les 3 comparaisons révèlent une augmentation (MN), une diminution (TN, 2005-2006) et une DNS (TN, 2006-2007), malgré le fait que les auteurs ne soulignent que l'unique diminution. L'examinateur fait remarquer le manque d'uniformité du message et les corrections statistiques de plusieurs comparaisons.		
King JC, Cummings GE, Stoddard J *et al.* A pilot study of the effectiveness of a school-based influenza vaccination	VVAI MedImmune Formulation de	Intervention ouverte, sans insu, contrôlée, communautaire Étude pilote (King, 2006) durant la saison	Élèves en bonne santé (5-11 ans) dans l'école d'intervention Couverture de 40 % (n = 185 enfants sur 460)	**Résultats évalués :** Efficacité directe et indirecte de la vaccination d'enfants en âge scolaire à l'égard de ce qui suit : – Absentéisme (données admin. des écoles) – Recours à des soins de santé en raison d'une fièvre ou de symptômes respiratoires, achat de médicaments ou d'humidificateurs. (Données provenant des questionnaires	Niveau II-2	Passable

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
program. *Pediatrics*. 2005 Dec;116(6):e868–73.	2003-2004 $10^{6.5-7.5}$ $DICT_{50}$ Vaccination la plupart du temps concomitante avec l'éclosion Une seule dose, dans 90 % des cas avant la semaine de pointe (deuxième dose, la plupart du temps après l'éclosion)	2003-2004 Intervention : une seule école primaire Témoin : 2 écoles primaires dont les caractéristiques démogr. étaient comparables à celles de l'école d'intervention Comté de Carroll, Maryland, É.-U.	N^{bre} de familles : Intervention : 157 Témoin : 452	anonymes, rappel de 7 jours à partir de la semaine d'activité grippale de pointe) **Résultats :** Taux de réponse au questionnaire : École d'intervention : 43 % Écoles témoins : 47 % et 51 % Réductions relatives significatives de 45 à 70 % des résultats liés à la fièvre et aux maladies respiratoires Efficacité directe : réduction des absences de l'école chez les sujets vaccinés **Résumé :** Efficacité directe et indirecte – Diminution des visites chez le médecin et de l'utilisation de médicaments par les membres de la famille, réduction des absences du travail par les parents.		

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
King JC, Jr., Stoddard JJ, Gaglani MJ *et al.* Effectiveness of school-based influenza vaccination. *NEJM*. 2006;355:2523-2532.	VVAI : FluMist (MedImmune), Formulation de 2004-2005 Le principal virus en circulation a été dérivé de souches vaccinales Une dose ou, pour les enfants < 9 ans n'ayant jamais été vaccinés, une 2e dose de 6 à 10 semaines après la première dose NCT00192218	Essai multicentrique contrôlé : cohorte prospective avec grappes. Non-randomisation (4 grappes sur 11; les 7 autres ont été randomisées) Grappes (dans 4 États américains) : 1 école d'intervention + 1 ou 2 écoles témoins Saison grippale 2004-2005 Groupe d'intervention : Ménages avec un enfant fréquentant une école d'intervention Groupe témoin : Ménages avec un enfant fréquentant	**Sujets vaccinés** : Enfants de 5 à 14 ans, consentants, en bonne santé, fréquentant les écoles d'intervention. Couverture des VVAI : 47 % des élèves. Âge moyen = 7,9 ans (couverture avec deux doses atteinte dans 95 % des cas) VVAI offerts gratuitement dans les écoles d'intervention seulement; tout vaccin administré à l'extérieur du programme a été pris en compte (par le questionnaire, voir ci-dessous) **Groupe évalué :** Tous les élèves et les membres de leur ménage, qui ont répondu aux questionnaires. Écoles d'intervention : n = 11, n (élèves)= 5 840 n (ménages) = 3 022	**Résultats évalués :** Indices combinés des membres du ménage (c.-à-d. efficacité directe et indirecte à l'aide d'une seule mesure) en ce qui a trait au SG et à son absentéisme associé ainsi qu'à l'utilisation de médicaments / soins de santé durant la semaine d'activité grippale de pointe prévue. Secondaire : Absentéisme déterminé par les dossiers admin. de l'école, toutes causes confondues, au cours d'une période d'éclosion de 8 semaines **Résultats :** Taux de réponse au questionnaire : Intervention, témoin : 77 %, 83 % Données des questionnaires : Intervention associée à une diminution de ce qui suit : – Symptômes du SG ($p < 0,0001$) – Utilisation de médicaments/remèdes ($p < 0,0001$) et de vaporisateurs ($p < 0,001$) contre le SG – Les visites des enfants chez le médecin ou à la clinique en raison du SG ($p < 0,001$) – Absence de l'école en raison du SG (en âge d'aller à l'école primaire, tous les âges scolaires; $p < 0,001$ chacun; école	Niveau II-1	Passable

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
		une école témoin *(c.-à-d. classification des groupes NON selon la vaccination ou non de l'enfant)* <u>Principale source des données</u> : Questionnaire anonyme avec rappel après une semaine (semaine d'activité grippale de pointe prévue)	<u>Écoles témoins</u> : n = 17, n (élèves)= 9 451 n (ménages) = 5 488 Couverture vaccinale de tous les participants (VTI+VVAI, %) commandée en tant qu'intervention, témoin) : Adultes : 13, 13 École secondaire : 12, 7 Nourrissons : 26, 18 École primaire : 53, 12 École intermédiaire (années 6 à 8) : 22, 10	secondaire : $p = 0,03$) – Perte de jours de travail rémunéré par des adultes, pour eux-mêmes ou en raison du SG de leur enfant ($p = 0,04$) Intervention associée à une augmentation de ce qui suit : Hospitalisation en raison des symptômes du SG (2,7 *vs* 1 enfant [$p = 0,03$] et 2 *vs* 1,3 adulte [$p = 0,05$] pour 1 000 personnes. Une analyse *a posteriori* sur les ménages avec ou sans enfants vaccinés a démontré une DNS au chapitre des hospitalisations. Secondaire : Dans les écoles d'intervention, réduction significative de l'absentéisme des sujets vaccinés par rapport aux sujets non vaccinés ($p < 0,01$). DNS entre les écoles d'intervention et les écoles témoins. *(Remarque : Mesure non directement comparable aux données* des questionnaires concernant l'absentéisme) **Résumé :** Réduction significative dans la plupart des résultats liés à la grippe dans les ménages des écoles d'intervention. Augmentation du taux d'hospitalisation attribuable au SG associé au programme de vaccination.		

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
King JC, Jr., Beckett D, Snyder J, Cummings GE, King BS et Magder LS. Direct and indirect impact of influenza vaccination of young children on school absenteeism. *Vaccine*. 2012;30:289-293.	VVAI (MedImmune) Vaccination à chaque automne, années 2005, 2006 et 2007 dans le cadre d'une initiative de santé publique ou d'un programme de vaccination en milieu scolaire Vaccination complète avant le début des saisons grippales	Écologique Évaluation de la réponse en fonction de la dose établissant un lien entre la couverture de la campagne de vaccination par comté et par année, d'une part, aux résultats par comté et par année évalués au moyen d'un modèle de régression binomiale avec rapport de cotes, d'autre part. Maryland, É.-U.	**Groupe cible de la vaccination** : Enfants en bonne santé (environ 5 à 11 ans) fréquentant l'une ou l'autre des écoles primaires publiques du Maryland. – Une vaccination systématique pourrait avoir été effectuée à l'extérieur du programme **Groupes évalués** : comtés Les 11 comtés du Maryland sur 24 où des données sur l'absentéisme étaient disponibles (toutes causes confondues, toutes les années, ensemble des 3 années), sans égard à la participation à un programme de vaccination. – Tous les 11 comtés ont participé une année – 2 comtés ont participé à l'occasion de chacune des deux autres années. – Les non-participants compris dans le modèle se voyaient attribuer une couverture de 0 % (c.-à-d. parmi les 33 années-comtés, 18 présentaient une	**Résultat évalué** : Efficacité directe (école primaire) et indirecte (seconde) contre l'absentéisme scolaire (toutes causes confondues) durant la période d'éclosion intense de la grippe de 4 semaines **Résultats** : Pour chaque augmentation de 20 % du taux de vaccination reçue dans le comté dans le cadre de ce programme (à l'exclusion du taux non mesuré de vaccination reçue à l'extérieur du programme), une réduction de 4 % (de l'augmentation par rapport au départ durant la période de grippe, à NE PAS confondre avec une réduction de l'ampleur de l'absentéisme en soi) Couvertures de la vaccination en vertu du programme : Ensemble des comtés, toutes les années : 0 %-46 % des enfants admissibles. 2005-2006 : 25-39 % dans 2 comtés, 0 % dans 9 autres 2006-2007 : 3-46 % dans 11 comtés 2007-2008 : 26-38 % dans 2 comtés (pas les mêmes 2 comtés que ci-dessus), 0 % dans 9 autres comtés. Données sur l'absentéisme non indiquées	Niveau II-3	Médiocre

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
			couverture de 0 %; et 15, une couverture de 3 à 46 %)	Facteur de réduction de l'augmentation de l'absentéisme, pour chaque 20 % d'augmentation de la couverture du comté (IC de 95 %) : Écoles primaires : 0,961 (0,925-0,999), $p = 0,045$ Écoles secondaires : 0,960 (0,926-0,995), $p = 0,025$ **Résumé :** Les auteurs concluent que la vaccination des enfants de 5 à 11 ans est associée à des bienfaits tant directs qu'indirects. Les examinateurs mettent en garde contre les niveaux de vaccination de référence, qui n'ont pas été mesurés, et contre le fait que des biais potentiels ont été introduits dans le modèle.		
King JC, Jr., Lichenstein R, Cummings GE et Magder LS. Impact of influenza vaccination of schoolchildren on medical outcomes among all residents of Maryland. *Vaccine*. 2010;28:7737-7742.	VVAI (MedImmune) Vaccination à chaque automne (2005-2008) dans le cadre d'une initiative de santé publique ou d'un programme de vaccination en milieu scolaire	Écologique Examen rétrospectif des dossiers médicaux de tous les hôpitaux dans l'ensemble des comtés. Évaluation de la réponse en fonction de la dose établissant un lien entre la couverture de la campagne par comté et par année, d'une	**Groupe cible des programmes de vaccination :** Enfants en bonne santé (environ 5 à 11 ans) fréquentant l'une ou l'autre des écoles primaires publiques du Maryland. – Une vaccination systématique pourrait avoir été effectuée à l'extérieur du programme Comtés : Tous les comtés du Maryland pendant 1 an, certains comtés pour d'autres années. Taux de couverture vaccinale du programme : de 3 à 46 % pour l'ensemble des 24 comtés. 2005-2006 : dans 2 comtés	**Résultats évalués :** Efficacité directe (5-11 ans) et indirecte (tous les autres âges), durant la période d'éclosion de la grippe, contre les taux de visites au service d'urgence liées à une MRAIM, les taux d'hospitalisation attribuable à une MRAIM ainsi que les décès attribuables à la P et G. Résultats secondaires : décès attribuables à une maladie cardiovasculaire. **Résultats :** Visites au service d'urgence; réduction en pourcentage (IC de 95 %) pour chaque augmentation de 20 % des taux de vaccination (en prenant en compte l'ensemble des 3 saisons) : 5-11 ans : 8 % (5-12 %), $p < 0,0001$	Niveau II-3	Médiocre

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	Moyenne pondérée de la concordance entre les souches en circulation et les souches vaccinales : 2005-2006 : 67 % 2006-2007 : 67 % 2007-2008 : 27 % – concordance médiocre	part, aux résultats par comté et par année évalués au moyen d'un modèle de régression de Poisson, d'autre part. Maryland, É.-U.	2006-2007 : dans 24 comtés 2007-2008 : dans 5 comtés	19-49 ans : 6 % (3-8 %), $p < 0,0001$ DNS pour les autres groupes d'âge Saisons individuelles : tendance comparable, sauf : – en 2005-2006, alors que les visites au service d'urgence ont diminué dans le groupe des 0 à 4 ans – en 2007-2008 (année de concordance médiocre), où la vaccination semble n'avoir eu aucun effet sur quelque groupe que ce soit. Hospitalisation : Pour chaque augmentation de 20 % dans les taux de vaccination, il n'y a eu aucune réduction significative dans quelque groupe d'âge que ce soit, mais plutôt des augmentations : Pour l'ensemble des 3 saisons : > 50 ans : augmentation de 4 % (3-9), $p = 0,023$ [une augmentation de 19 % chez les 12 à 18 ans a représenté une DNS, $p = 0,062$) Lors de saisons particulières : 0-4 ans : augmentation de 18 % en 2006-2007, $p = 0,0099$ Aucune variation significative du nombre de décès **Résumé :** Les auteurs concluent qu'il y a eu des bienfaits directs (5 à 11 ans) et indirects (19 à 49 ans) du programme de vaccination		

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				en regard des visites au service d'urgence. L'examinateur, pour sa part, fait remarquer les faiblesses du modèle, telles que la non-prise en compte des niveaux de vaccination de référence et d'autres facteurs de confusion. Le programme de vaccination a été associé à une augmentation des cas d'hospitalisation attribuable à une MRAIM durant la période d'éclosion de la grippe.		
McBean M, Hull HF et O'Connor H. Possible herd immunity in the elderly following the vaccination of schoolchildren with live, attenuated trivalent influenza vaccine: a person-level analysis. *Procedia in Vaccinology* 2011; 4: 59-70.	VVAI (MedImmune) Formulations de 2005, 2006 et 2007 Concordance moyenne pondérée entre les souches des 3 vaccins *vs* les souches en circulation : 2005-2006 : 0,67; 2006-2007 : 0,67; 2007-2008 : 0,27 (c.-à-d. passable, passable,	Cohorte rétrospective Durant les 6 saisons : 3 pré-interventions (2002-2004/2005) 3 interventions (2005-2007/2008) Entre les résidents d'un comté avec (intervention; Knox) et sans (témoin; 8 comtés environnants) programme de vaccination en milieu scolaire	**Groupe cible du programme de vaccination** : 5-18 ans; la couverture vaccinale de la population des écoles publiques a été de 47 %, de 46 % et de 40 % a ' cours des années 2005-2006, 2006-2(7 et 2007-2008, respectivement. **Groupe évalué** : résidents âgés (66 ans et plus) du comté de Knox et de 8 comtés témoins environnants Y compris seulement les principaux diagnostics de P et G; à l'exclusion des cas nosocomiaux de P et G.	**Mesure des résultats :** Taux d'hospitalisation en raison d'une P et G parmi les personnes âgées (c'est-à-dire efficacité indirecte de la vaccination des enfants d'âge scolaire) **Résultats :** – Réduction significative des hospitalisations attribuables à la P et G dans les comtés de Knox par rapport aux personnes âgées témoins, sauf pour la 3e année : 2005-2006 (différence de 26,4 %; $p = 0,0012$) 2006-2007 (différence de 16,7 %; $p = 0,037$) 2007-2008 (DNS) – En ne prenant en compte que des personnes âgées non vaccinées, les taux ajustés en fonction de l'âge ont diminué significativement seulement pour l'une des années d'intervention	Niveau II-2	Passable

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	médiocre lors de 3 saisons d'intervention)	Tennessee, É.-U.		2005-2006; RC = 0,703, IC de 95 % : 0,515-0,961 – L'ajustement des taux historiques de même que d'autres covariables importantes a éliminé les différences considérées ci-dessous comme « significatives ». **DNS** au chapitre des taux d'hospitalisation tant pour les populations totales de personnes âgées que pour les populations de personnes âgées non vaccinées : – Population totale de personnes âgées : RC = 0,836, IC : 0,698-1,007 pour l'année 2005-2006 et RC > 1 avec des IC dépassant la valeur 1 pour d'autres années – Sujets âgés non vaccinés : RC = 827, IC : 0,613-1,116 et RC > 1 avec des IC dépassant la valeur 1 pour d'autres années. **Résumé :** Aucun effet collectif de la vaccination des enfants n'est démontrable sur les résultats des personnes âgées après l'application des corrections de facteurs de confusion. Les auteurs estiment qu'il était impossible de démontrer un effet en raison du taux élevé de vaccination chez les personnes âgées (> 60 %).		
Mears CJ, Lawler EN, Sanders L *et al.* Efficacy of LAIV-T on absentee rates in a school-based health center sample. *Journal of Adolescent*	VVAI, FluMist (MedImmune) Comparateurs : aucun vaccin, VTI. (*Remarque : Les personnes ayant*	Étude prospective, non randomisée, contrôlée, menée dans une seule école urbaine Saison 2006-2007	Un VVAI a été offert à l'ensemble des élèves de la 6e à la 10e année (11-17 ans); seuls les élèves en bonne santé qui ont retourné le consentement parental dûment signé étaient admissibles pour recevoir un VVAI.	**Principaux résultats :** Efficacité directe contre l'absentéisme scolaire (toutes causes confondues sauf la suspension, période de 6 mois) **Résultats :** DNS (p = 0,093) entre les élèves non vaccinés qui ont retourné	Niveau II-2	Passable

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Health. 2009;45:91-94.	*reçu un VTI étaient toutes atteintes d'affections, ce pour quoi les données ont été exclues ici.)* Vaccin de 2006-2007 Administré avant la mi-décembre 2006.	À l'insu : Vaccin – non Dossiers d'absentéisme – oui Source des données : Dossiers scolaires de janvier à juin 2007. Le nombre total de jours suspendus a été retiré du nombre de jours d'absence pour chacun des élèves. Comparaisons entre les absences non liées à une suspension des classes par groupe d'étude. Chicago, É.-U.	Intervalle d'âge réel de l'étude : 12-18 ans, âge moyen des personnes recevant un VVAI : 14,39 ans, ÉT = 1,41. Aucun vaccin : âge moyen = 14,59 ans, ÉT = 1,30. N = 361 (96 % de l'ensemble des élèves) N (VVAI) = 86 N (aucun vaccin) = 234, y compris 38 qui ont retourné le consentement parental à l'administration d'un vaccin et 196, qui n'ont pas retourné le consentement. Prédominance démographique de faibles revenus (97 %) et de race autre que blanche (98 %) Il y avait exclusion lorsque > 2 ÉT du nombre moyen de jours d'absence non liée à une suspension, phénomène probablement lié à la mobilité (entrées et sorties) des élèves dans le système scolaire (aucune raison liée à la maladie)	le formulaire de consentement et les élèves non vaccinés qui ne l'ont pas retourné. Ces deux sous-groupes ont été combinés en tant que groupe témoin de personnes non vaccinées aux fins des analyses entre les groupes. Absentéisme réduit chez les receveurs d'un VVAI *vs* les personnes non vaccinées ($p = 0,027$) : Jours d'absence non liée à une suspension : VVAI : moyenne = 5,53 Médiane = 4,5 ÉT = 5,00 Intervalle = 0-20 Aucun vaccin : moyenne = 7,97 Médiane = 6,0 ÉT = 7,59 Intervalle = 0-33 **Résumé** : Réduction de l'absentéisme chez les sujets vaccinés.		

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF *et al.* Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J.* Août 2001; 20(8):733-740.	VTI/VVAI Vaccins des saisons 1986-1987 à 1989-1990 (VTI commercial; VVAI pré-homologation produit en laboratoire); 1 dose seulement VVAI bivalent contre les souches A/H1N1 et A/H3N2 (gouttes intranasales), 1,0 mL (0,5 mL/souche, 10^{6}-$10^{7,6}$ unités formatrices de plages/mL) + virus grippal de type B inactivé; par voie IM	Essai randomisé, contrôlé, à double insu Étude originale (Edwards, 1994) menée durant 5 saisons grippales (1985 à 1990) et comprenant des adultes Cet article présente une nouvelle analyse de la portion pédiatrique de l'étude originale, excluant également la première année en raison de l'absence de grippe de type A en circulation cette année-là É.-U. (Nashville, Tennessee)	Enfants âgés de 1 à < 16 ans au moment de la vaccination *(données spécifiques des enfants âgés de 1 à < 6 ans exclues ici)* Sujets immunisés chaque automne durant un maximum de cinq années (mêmes groupes de l'étude originale) $N_{(doses\ du\ VVAI,\ du\ VTI\ ou\ du\ placebo\ administrées\ durant\ cinq\ ans)}$ = 1 809 (1/année/participant) N(enfants) = 791 Les enfants n'ont pas tous participé toutes les années. En moyenne, 25 % d'abandons par année (DNS entre les groupes à l'étude ou les groupes d'âge), remplacés par un recrutement annuel *(cumulatif des années et sujets n'ayant jamais reçu de vaccin non décrits ni différenciés dans les résultats relatifs à l'efficacité)*	**Résultats :** 1) Efficacité contre la grippe de type A confirmée par culture 2) Efficacité associée à la séroconversion contre la grippe de type A (taux de sujets présentant une augmentation par un facteur 4 des titres d'anticorps anti-HA) durant la saison grippale (post-vaccination à post-saison) **Résultats :** Virus de la grippe saisonnière de type A en circulation durant les cinq années : Année 1 - aucun (virus grippal de type B seulement; données exclues) Année 2 - H1N1 (dérive de la souche vaccinale) Année 3 - H3N2 (dérive de la souche vaccinale) Année 4 - H1N1 (bonne correspondance) Année 5 - H3N2 (bonne correspondance) Efficacité contre la grippe de type A confirmée en laboratoire Efficacité (%, IC de 95 %) durant les années de circulation du	Niveau I	Passable

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	VTI (0,5 mL par voie IM) (15 µg d'HA de chaque souche) + placebo intranasal Vaccin témoin : monovalent, virus grippal de type B inactivé, par voie IM + placebo intranasal Souches vaccinales conformément aux recommandations annuelles (non-correspondance durant 2 des 4 années rapportées)		n(6 à 10 ans) : 302 n(11 à 15 ans) : 218 Le groupe des 6 à 15 ans représentait 66 % de l'ensemble des enfants Groupes de vaccination : Groupe n(6 à 10 ans) n(11 à 15 ans) Groupe témoin 102 77 VVAI 99 80 VTI 106 62 *N.B. Les groupes de vaccination incluent cinq enfants du groupe des 6 à 10 ans et un enfant du groupe des 11 à 15 ans qui n'ont participé que la première année de l'étude (au moment où aucun virus grippal de type A n'était en circulation) et donc sont exclus du total (N=791)*	virus H1N1 : VVAI : 95 % (67 à 99 %) VTI : 91 % (64 à 98 %) Taux de cas positifs de grippe (vaccin témoin, VVAI, VTI) : 21/294; 1/311; 2/327, respectivement Efficacité durant les années de circulation du virus H3N2 VVAI : 68 % (1 à 90 %) VTI : 77 % (20 à 93 %) Taux de cas positifs de grippe (vaccin témoin, VVAI, VTI) : 12/280; 4/289; 3/308, respectivement N. B. : Nombre trop limité de maladies aux résultats positifs à la culture pour évaluer les données ci-dessus par groupe d'âge Efficacité élevée en dépit de la circulation de souches ayant subi une dérive antigénique durant deux des quatre années (H1N1 une année et H3N2 l'autre année)		

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				Efficacité associée à la séroconversion durant la saison grippale VVAI : 78 % (64 à 86 %) durant les années de circulation du virus H1N1 26 % (14 à 52 %) durant les années de circulation du virus H3N2 VTI : 67 % (51 à 78 %) durant les années de circulation du virus H1N1 65 % (39 à 84 %) durant les années de circulation du virus H3N2 Taux de séroconversion (vaccin témoin, VVAI, VTI) Années de circulation du virus H1N1 6 à 10 ans : 35,0; 3,9; 8,3, respectivement 11 à 15 ans : 30,7; 6,2; 6,0, respectivement Années de circulation du virus H3N2 6 à 10 ans : 19,6; 6,4; 5,1, respectivement 11 à 15 ans : 12,4; 19,1; 3,6, respectivement **Résumé :** Les VVAI et les VTI ont démontré une efficacité potentielle élevée similaire durant les années de circulation du virus H1N1 (91 % et 95 %, respectivement, contre la grippe confirmée), et une efficacité réduite (mais tout de même substantielle)		

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				durant les années de circulation du virus H3N2, l'estimation ponctuelle du VTI contre le deuxième virus tendant à être un peu plus élevée que celle du VVAI. Les auteurs notent la présence de biais entre les groupes au niveau des données sur la séroconversion. Pour sa part, l'examinateur souligne que les données sur la grippe confirmée présentaient de nombreux cas perdus au suivi ainsi que des effets mixtes de proportion inconnue chez les jeunes enfants (< 6 ans). En outre, il avise d'interpréter avec prudence les différences entre les enfants plus jeunes et les plus vieux du groupe des 6 à 15 ans, car la comparabilité entre les 6 à 10 ans et les 11 à 15 ans est incertaine.		
Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA *et al.* Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine* 2005;23(13):1540-8	VVAI (VAF-T; MedImmune), 0,25 mL par narine ($10^{6.7}$ $DICT_{50}$ par souche) Dose unique Vaccins de 1998-1999, 1999-2000 et 2000-2001 Durant l'année 3 (2000-2001), seulement 1 sujet sur 3 avait été	Essai ouvert, non randomisé, communautaire Essai de pré-homologation de phase III 1998-1999 à 2000-2001 (trois saisons) Mêmes années d'essai et même ensemble de données que ceux de	**VVAI :** Sujets en bonne santé âgés de 18 mois à 18 ans (sujets en mauvaise santé ont reçu un VTI dans le cadre du programme) Vaccination cumulative chez les enfants de la collectivité d'intervention N = 9 765 (N = 4 774 étaient des membres du régime d'ass. maladie SWHP, dont la base de données a constitué la source des renseignements analysés) De 20 à 25 % des enfants admissibles en fonction de leur âge ont reçu un VVAI tous les ans dans la collectivité d'intervention *vs* aucun dans les	**Résultats évalués :** Taux de MRAIM selon l'âge **Résultats :** <u>Saison grippale avant la campagne (témoin)</u> : La collectivité d'intervention avait réduit significativement le risque de MRAIM *vs* les collectivités de comparaison : Cela variait du plus faible RR de 0,84 (0,77-0,91) dans le groupe d'âge des 12 à 17 ans au RR le plus élevé de 1,02 (0,91-1,15) dans le groupe d'âge des 45 à 54 ans. RR de 0,93 pour tous les groupes d'âge (0,95-0,96) <u>Saisons à l'étude :</u> Réduction significative du risque de MRAIM chez les adultes	Niveau II-1	Médiocre Plusieurs éléments non comparables entre les groupes de comparaison. Le texte donne à penser une couverture vaccinale commu-nautaire plus élevée chez les adultes dans la

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	vacciné avant l'éclosion. Pénurie de vaccins de même que distribution retardée des VTI. Vaccins concordant bien avec les virus en circulation au cours des années 1 et 2. Au cours de l'année 3 (2000-2001) les souches A concordaient bien; non-concordance avec la souche B souche B/Sichuan Souches en circulation en 2000-2001 : souche A/H1N1 Caledonia/20/99); (non contenue dans le vaccin);	Gaglani et coll. (2004), mais cette analyse se concentre sur les résultats pour les adultes à la suite du programme de vaccination destiné aux enfants Temple-Belton (intervention) *vs* Waco/Bryan et College Station (comparaison), Texas, É.-U.	collectivités de comparaison **Groupe évalué :** Les membres du régime SWHP dans les collectivités d'intervention et de comparaison (tous âges, stratification en fonction de l'âge). Membres du régime SWHP par rapport à la population (%) : Intervention : environ 64-70 % Comparaison : environ 20-24 % Vaccination de référence (VTI) : Enfants : 1,5-2,5 % tous les ans dans la collectivité d'intervention; < 1 % dans l Les collectivités de comparaison Adultes : Aucune indication sinon que les « [VTI] ont été distribués de manière proportionnelle à la population des patients membres du régime. »	≥ 35 ans dans la collectivité d'intervention *vs* les collectivités de comparaison, l'estimation ponctuelle (1-RR) variant de 0,08 à 0,18 au cours des 3 années. Estimation du nombre de visites chez le médecin évitées chez les adultes de la collectivité d'intervention ≥ 35 ans : 303-781 (152-973) par année de programme. La Figure 2 ne démontre aucune efficacité directe contre les taux de MRAIM dans les groupes de sujets vaccinés par groupe d'âge, ce qui tend plutôt à indiquer un risque accru de MRAIM. Cela ne se reflète pas dans les résultats des tableaux, car les auteurs ont formé ces groupes avec des adultes. Les auteurs attribuent le risque relativement faible de MRAIM chez les adultes d'âge moyen à avancé de la collectivité d'intervention aux effets indirects du programme de vaccination, même si les intervalles de confiance chevauchent ceux du RR précédant la campagne pour chacun des groupes d'âge et chacune des années, sauf pour l'année 2 et chez les sujets > 64 ans.		collectivité d'interven-tion, mais on n'y indique pas les niveaux de la base de données du régime SWHP. Le regroupe-ment des stratification s d'âge dans l'analyse des résultats est discutable.

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	souche B/Beijing (contenue dans le vaccin). Rapport des échantillons de surveillance de 23:8:2, respectivement					
Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA *et al.* Trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine administered during the 2003-2004 influenza type A (H3N2) outbreak provided immediate, direct, and indirect protection in children. *Pediatrics*. 2007;120:E553-E564	**VVAI** (MedImmune) 2003-2004 (enfants en bonne santé) 0,5 mL par voie nasale VTI (enfants atteints d'affections) 0,5 mL par voie IM Dose unique à l'inscription. 88 de 897 enfants	Essai prospectif, pluri-annuel, ouvert, non randomisé Utilisation des données admin. du régime d'ass. maladie <u>Collectivité d'intervention</u> : Temple-Belton (avec programme de vaccination en milieu scolaire) <u>Collectivités de comparaison</u> (regroupement; aucun programme de	**Sujets vaccinés** : Enfants de 5 à 18 ans de la collectivité d'intervention n (VVAI) = 4 961 n (VTI) = 1 944 Couverture : environ 31 % des enfants d'âge scolaire dans la collectivité d'intervention (5-9 ans = 40,6 %, 10-18 ans =26,4%) – Le VTI de référence (en dehors de l'étude) est plus élevé dans la collectivité d'intervention chez les enfants < 5 ans et les personnes > 65 ans; il est plus élevé dans les collectivités de comparaison pour tous les groupes d'âge. **Mesures évaluées** : Personnes de la population qui étaient membres du	**Principaux résultats** : Efficacité directe et indirecte contre la MRAIM ainsi que les cas de P et G (et *vs* les cas de grippe confirmée en laboratoire pour la sous-population de surveillance). Directe : Sujets vaccinés de 5 à 18 ans *vs* sujets non vaccinés de 5 à 18 ans dans la collectivité d'intervention. Indirecte : Taux de MRAIM durant la période grippale dans la collectivité d'intervention *vs* les collectivités de comparaison. **Résultats** : <u>Efficacité directe chez les enfants de 5 à 18 ans</u> <u>1) *vs* les MRA dans les cas positifs de grippe</u> : – Protection significative par les VVAI en 2003 *vs* l'administration d'aucun vaccin : Cas de VVAI : 19/55 (34,5 %) *vs* 127/231 (55 %) chez les sujets	Niveau II-1	Médiocre L'approche de l'établissement des moyennes est imprécise pour corriger les différences entre la vaccination complexe et le moment des activités d'éclosion entre groupes et individus. Non-comparabilité des taux de vaccination de référence.

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	< 9 ans admissibles pour recevoir une 2e dose l'ont reçue avant la dernière journée de l'épidémie, et seulement 58 % des sujets ont reçu une première dose avant la semaine de pointe Période de vaccination : du 10 oct. au 30 déc. Période d'éclosion du 12 oct. au 20 déc. L'épidémie a été causée principalement par une souche H3N2, soit la souche A/Fujian résultant d'une dérive antigénique (le vaccin	vaccination en milieu scolaire) : Waco et Bryan College Station Saison grippale 2003-2004 NCT00138294 Texas, É.-U.	régime d'ass. maladie SWHP, tous âges, les deux collectivités **N** (population; membres de SWHP) : Collectivité d'intervention Total = 103 719/66 509 (64 %) 5-9 ans : 7 635; 5 004 10-18 ans : 14 302; 8 388 Collectivités de comparaison (regroupement) : Tous âges = 312 076; 50 565 (16 %) 5 à 9 ans : 20 652; 3 264 10-18 ans : 40 376, 5 706 Nombre de personnes cherchant à obtenir des soins contre les MRA aux centres de surveillance : n (intervention) : 1 003	non vaccinés, $p = 0,006$. DNS pour les VVAI reçus au cours des années antérieures, mais pas en 2003(34/79; 43 %); VTI (14/24;58,3 %) 2) *vs* les cas de P et G; RR (IC de 95 %) Réduction significative des cas de P et G chez les sujets recevant un VVAI *vs* les sujets non vaccinés. 5-9 ans : 0,2 (0,04-0,60) 5-18 ans : 0,5 (0,2-0,9) DNS dans le groupe recevant un VTI 3) *vs* les taux de MRAIM DNS chez les enfants de 5 à 9 ans ou de 10 à 18 ans, VVAI ou VTI Efficacité indirecte contre les MRAIM (entre les collectivités) – Aucune donnée indiquée pour les mêmes groupes d'âge que ceux mentionnés ci-dessus – Protection indirecte significative attribuée au programme de vaccination dans la collectivité d'intervention pour les groupes		Les conclusions des auteurs concernant l'immédiatet é de la protection spécifique des VVAI ne semblent pas soutenues par les données

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	contenait la souche A/ Panama).		n (comparaison) = 547	suivants : 5-11 ans : RR = 0,87 (0,80-0,95) 35-44 ans : RR = 0,91 (0,83-**1,00**)		
Poehling KA, Talbot HK, Williams JV *et al.* Impact of a school-based influenza immunization program on disease burden: Comparison of two Tennessee counties. *Vaccine*. 2009;27:2695-2700.	VVAI (MedImmune) Formulation de 2006-2007 1 dose (sauf pour les enfants < 9 ans et la 1re fois), suivie de 2 doses, sinon la vaccination est considérée comme partielle Les enfants sont considérés comme non vaccinés à moins qu'ils en aient	Cohorte prospective Y compris des données de surveillance provenant des hôpitaux régionaux pour enfants (2 hôpitaux au total, une dans chacun des groupes de l'étude) Intervention : comté de Knox (avec un programme de vaccination en milieu scolaire) Témoin : comté de Davidson (sans programme de	**Groupe cible des programmes de vaccination :** Enfants de 5 à 17 ans du comté de Knox. Couverture obtenue : 48 %. Tous les enfants (comtés de Knox et comté témoin) pouvaient se faire vacciner en dehors du programme, à leurs propres frais. **Groupe évalué :** Tous les enfants < 13 ans dans les deux comtés qui se sont présentés au service d'urgence ou à une clinique externe de l'hôpital pour enfants dans chacun des comtés avec une déclaration parentale sur les symptômes respiratoires (MRA) ou la fièvre. Sujets inscrits :	**Résultats évalués :** Efficacité directe (5-12 ans) et indirecte (0-4 ans) du programme de vaccination contre la grippe confirmée en laboratoire. Tous les sujets inscrits faisaient l'objet d'un test de dépistage de la grippe par RT-PCR. **Résultats :** Cas positifs de la grippe : Knox : n = 95 (22 % des 437 sujets) Davidson : n= 79 (18% des 444 sujets) **DNS** $p = 0,14$ *Remarque : Les nombres diffèrent légèrement de celui des sujets inscrits, car des échantillons de Knox (n = 6) et de Davidson (n = 3) ont été exclus en raison de données d'écouvillonnage inadéquates, c.-à-d. en raison d'un manque de bêta-actine constaté lors de 3 analyses séparées* Répartition selon l'âge :	Niveau II-2	Passable

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	reçu un ≥ 14 jours avant l'inscription Seulement 1 souche (H1N1) sur les 4 en circulation concordait avec celle du vaccin Aucune différence significative entre les comtés pour ce qui est de la concordance (selon les échantillons caractérisés [22+14=38])	vaccination en milieu scolaire) Tennessee, É.-U.	N = 887 (87 % des sujets admissibles) n (Knox) = 443 n (Davidson) = 447 Le statut vaccinal du groupe a été évalué et vérifié (registre ou clinique de vaccination) Exclusions : – Le sujet était non admissible s'il avait déjà été inscrit au cours des quatre jours précédents. – Lorsque plusieurs enfants étaient disponibles en même temps, on ne demandait qu'à l'enfant ayant fait l'objet d'un triage de participer à l'étude.	0-4 ans : Un plus grand nombre de personnes avaient la grippe dans le comté de Knox que dans le comté de Davidson (18 % *vs* 10 %, $p = 0,01$) 5-12 ans : Une proportion comparable d'enfants avaient la grippe dans les deux comtés (28 % *vs* 27 %, $p = 0,85$) Statut vaccinal des sujets inscrits : 0,5-4 ans : couverture estimative comparable entre les groupes (36 % *vs* 33 %, $p = 0,69$) 5-12 ans : différence absolue estimative de 32 % au chapitre de la couverture vaccinale (44 % dans le comté de Knox *vs* 12 % dans le comté de Davidson). **Résumé :** Ni l'efficacité directe ni l'efficacité indirecte du programme de vaccination n'étaient démontrables malgré un taux plus élevé de vaccination vérifié chez les participants du groupe d'âge cible du comté de Knox. Les auteurs ont supposé que l'efficacité directe pour les enfants âgés de 5 à 12 ans pourrait être interprétée, mais l'examinateur met en garde contre l'argument qui, bien qu'il soit plausible, repose sur une comparaison entre les taux dont les méthodes de calcul ne permettent pas d'effectuer une comparaison directe.		

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Talbot HK, Poehling KA, Williams JV *et al.* Influenza in older adults: impact of vaccination of school children. *Vaccine* 2009; 27; 1923-27.	VVAI (MedImmune) Formulation de la saison 2006-2007 Administrée entre sept. et déc. 2006 dans le cadre d'un programme de vaccination en milieu scolaire	Cohorte prospective 4 hôpitaux de surveillance (2 dans chacun des comtés de l'étude) Intervention : comté avec le programme de vacc. en milieu scolaire (Knox) Témoin : comté sans programme de vacc. en milieu scolaire (Davidson) Tennessee, É.-U.	**Groupe cible des programmes de vaccination** : Enfants de 5 à 17 ans du comté de Knox. Couverture : 47 % des 54 786 élèves des écoles publiques de Knox et 61 % des 5 998 enfants fréquentant les écoles privées. Les enfants du comté témoin n'ont participé à aucun programme de vacc. en milieu scolaire. (Les auteurs citent une vaccination de 12 % chez les 5 à 12 ans à cet endroit) **Population évaluée :** L'ensemble des adultes de 50 ans et plus, hospitalisés en raison d'une MRA ou d'une fièvre non localisée dans 4 hôpitaux de surveillance (2 par comté) lors des jours de surveillance durant la saison grippale. N = 532 Intervention, n = 345 Témoin, n = 187	**Résultat évalué :** Taux d'hospitalisation de la population attribuable à une grippe confirmée en laboratoire (RT-PCR) durant la saison grippale, chez des adultes 50 ans et plus (effets indirects de la vaccination des enfants d'âge scolaire). **Résultats :** Comté de Knox : cas positifs de grippe, n = 16; cas négatifs de grippe, n = 329 Comté témoin : cas positifs de grippe, n = 14; cas négatifs de grippe, n = 173 Répartition des cas positifs de grippe en fonction de l'âge : 50-64 ans : Knox, n = 4. Témoin, n = 10 65 ans et plus : Knox, n = 12. Témoin, n = 4 Taux estimatifs d'hospitalisation pour 1 000 adultes de 50 ans et plus en raison d'une grippe confirmée (limite inférieure, supérieure de l'IC de 95 %) dans les comtés de Knox et de Davidson, respectivement : Globalement : 1,28 (0,59; 2,04) *vs* 1,53 (0,71; 2,34) **DNS** $p = 0,7$ Sous-groupe des 65 ans et plus : 2,56 (0,96; 4,33) *vs* 1,19 (0,18; 2,44) **DNS** $p = 0,2$ Sous-groupe des 50 à 64 ans : 0,40 (0,07; 0,81) *vs* 1,74 (0,69; 2,85), $p = 0,01$	Niveau II-2	Médiocre

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				Un nombre significativement plus élevé d'adultes > 50 ans ont été vaccinés dans Knox que d'adultes dans le comté témoin. (p = 0,004.) Répartition selon l'âge : Sous-groupe de 65 ans et plus : 76,1 % *vs* 67,2 % (9 % plus élevé, p = 0,08) Sous-groupe des 50 à 64 ans : 55,7 % *vs* 44,6 % (11 % plus élevé, p = 0,07) **Résumé :** Les auteurs signalent une efficacité indirecte du programme de vaccination sur le taux de grippe dans la population, chez les 50 à 64 ans. Par ailleurs, l'examinateur met en garde contre les taux de population estimatifs avec un nombre de cas de grippe aussi faible que 4. Les facteurs d'ajustement appliqués dépassent nettement les mesures. Risque d'erreurs importantes dans les taux déclarés. Effets indirects potentiels difficiles à séparer des effets directs potentiels du taux de vaccination plus élevé chez les adultes.		
Wiggs-Stayner KS, Purdy TR, Go GN *et al.* the impact of mass school immunization on school attendance. *J School Nurs* 2006; 22:219-22	VVAI (FluMist) 0,25 mL par narine Une dose pour des enfants >9 ans 2 doses,	Cohorte prospective 2 écoles d'intervention (1 et 2) *vs* 2 écoles témoin (3 et 4)	Statut socio-économique inférieur des 5 à 11 ans (et de certains enseignants) dans un système scolaire urbain N = 277 enfants sur 551 (couverture de 50 %) et 44 enseignants ont été vaccinés dans les deux écoles d'intervention	**Résultats évalués :** Taux de présence au cours de l'année scolaire (absentéisme toutes causes confondues) **Résultats :** Taux d'absentéisme durant l'année 2004-2005 (par [n x jours d'inscription]) Écoles témoins = 0,0542	Niveau II-2	Passable

Données sur l'efficacité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	intervalles de 60 jours pour les enfants de 5 à 8 ans n'ayant jamais été vaccinés	VVAI offerts gratuitement à l'ensemble du personnel et des élèves admissibles sur le plan médical dans les écoles d'intervention Saison 2004-2005 Illinois, É.-U.	La vaccination à l'extérieur de l'étude n'a pas été déclarée, mais un manque de financement et de transport pour les soins de santé préventifs a été noté tant pour les sujets d'intervention que pour les témoins.	Écoles d'intervention = 0,0399 (73,6 % des écoles témoins) L'absentéisme a été significativement plus faible dans les écoles d'intervention que dans les écoles témoins, $p < 0,001$. Le taux de présence durant l'année précédente (avant l'intervention) était comparable dans les 4 écoles. Écoles d'intervention 1 et 2 : 95,3 %; 93,9 %, Écoles témoins 3 et 4 : 94,6 %; 94,6 %, Les écoles d'intervention ont augmenté leur taux de présence relativement aux années 1 et 2 avant l'intervention : 96,1 %; 95,8 %. Ce n'est pas le cas des écoles témoins, 3 et 4 : 94,4 %; 94,7 % **Résumé :** Réduction de l'absentéisme associé à l'intervention		

Tableau 3. Immunogenicité des VTI

Données sur l'immunogénicité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Domachowske JB, Blatter M, Chandrasekaran V *et al.* A randomized, controlled trial in children to assess the immunogenicity and safety of a thimerosal-free trivalent seasonal influenza vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:605-615.	VTI Vaccin à l'étude : Flulaval (GSK) Sans thimérosal Comparateur actif : Fluzone (Sanofi Pasteur) sans thimérosal Souche recommandée pour la saison 2009-2010 1 dose de 0,5 mL par voie IM, ou 2 doses indiquées pour les enfants	Étude randomisée, à l'insu de l'observateur, multicentrique Saison grippale 2009-2010 Essai de non-infériorité Les enfants ont été randomisés (selon un rapport de 1:1) pour recevoir le vaccin à l'étude ou le vaccin comparateur; la distribution était équilibrée en fonction de l'âge, du centre, du statut vaccinal antérieur contre la grippe, de même que de l'intention de	Sujets en bonne santé de 3 à 17 ans Cohorte vaccinée : N = 2 116 (74,7 % des sujets étaient âgés de 5 à 17 ans) Étude, n = 1 055 (73,9 % : 5-17 ans) Témoin, n = 1 061 (75,5 % : 5-17 ans) Âge (années), moyenne ± ÉT, médiane Étude, 7,8 ± 4,18; 7,0 Témoin, 7,8 ± 4,10; 7,0 Cohorte d'immunogénicité selon le protocole : Vaccin à l'étude, n = 987 Vaccin témoin, n = 979 3 catégories d'âge : 3-4, 5-8 et 9-17 ans *(les résultats spécifiques des 3 à 4 ans ne sont pas indiqués ici)*	**Résultats évalués** : Principal – La non-infériorité du vaccin à l'étude par rapport au vaccin témoin (moyenne géométrique des titres [MGT] et taux de séroconversion [TSC], avant la vaccination *vs* 28 jours plus tard). Secondaire – Décrire l'immunogénicité pour les différentes catégories d'âge. **Résultats :** Les critères de non-infériorité et les critères du CBER quant aux bienfaits cliniques ont été atteints pour l'ensemble des 3 souches virales saisonnières et pour l'ensemble des enfants et de chacune des strates d'âge. Les rapports de la MGT ajustée (vaccin à l'étude/vaccin témoin) varient de 0,93 à 1,03 pour les 3 souches virales Les différences en matière de taux de séroconversion (vaccins témoins moins vaccin à l'étude) se situent entre -2,42 % et -1,60 % Les MGT après la vaccination (intervalle : 213,7-414,7 *vs* 200,2-451,9) et les TSC (intervalle : 59,8-81,1 % *vs* 58,2-78,6 %) étaient comparables pour les 2 vaccins.	Niveau I	Bonne

Données sur l'immunogénicité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	< 9 ans 2e dose 28 jours après la première. Chacune des doses contenait 15 µg d'HA pour chaque souche NCT00980005	recevoir ou du fait d'avoir déjà reçu un vaccin contre le virus pandémique H1N1. É.-U.	5-8 ans : Vaccin à l'étude : n = 353 Vaccin témoin : n = 353 9-17 ans : Vaccin à l'étude : n = 359 Vaccin témoin: n = 365	Immunogénicité par groupe d'âge Au sein des groupes d'âge, la réponse aux deux vaccins est comparable. Les critères de la FDA/du CBER ont été dépassés pour l'ensemble des 3 souches au sein de chacun des groupes d'âge tant pour la séroconversion que pour la séroprotection. Parmi les groupes d'âge, les 9 à 17 ans présentaient les MGT les plus élevées (avant et après) pour la souche A/Brisbane, par rapport aux enfants de 5 à 8 ans, mais les taux et les facteurs de séroprotection et de séroconversion étaient comparables d'un groupe d'âge à l'autre. Toutes les autres réponses semblaient comparables entre les groupes d'âge, certains IC se chevauchant (y compris une 4e HA évaluée, qui s'est révélé le virus H1N1 pandémique **Résumé** : Flulaval s'est révélé non inférieur par rapport à Fluzone. Les enfants de 5 à 8 ans et les enfants de 9 à 17 ans ont présenté une réponse sérologique comparable les uns par rapport aux autres.		
Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine	VTI (Sanofi-Pasteur) Formulation de 2004-2005	Étude prospective, ouverte comparant la prise d'une dose à la prise de deux doses chez chacun des patients Seattle, É.-U.	Enfants en bonne santé de 5 à 8 ans n'ayant jamais reçu de vaccin, membres d'une organisation de soins de santé (dotée d'un registre de vaccination) depuis la naissance Cohorte d'immunogénicité : n = 222	**Résultats évalués :** Principal – Comparaison de la réponse des anticorps (déterminés par les titres de l'anticorps IH) après 1 et 2 doses (proportion d'enfants présentant des titres séroprotecteurs ≥ 40 et MGT). **Résultats :** Séroprotection	Niveau II-1	Bonne

Données sur l'immunogénicité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
in vaccine-naive 5-8-year-old children. *J Infect Dis.* 2006;194:1032-1039	Tous les enfants ont reçu deux doses de 0,5 mL d'un VTI à intervalle de 4 semaines			L'effet de la dose sur la réponse protectrice de l'anticorps différait par rapport à l'état sérologique initial. Les personnes séropositives au départ ont obtenu des réponses protectrices 95 %, 100 %, 95 % conférées par les anticorps aux souches A/H1N1, A/H3N2 et B, respectivement, après une seule dose. Ces personnes séronégatives au départ ont présenté des plus faibles réponses des anticorps après une seule dose. Une proportion significativement plus importante d'enfants présentait des réponses protectrices attribuables aux anticorps après 2 doses pour l'ensemble des antigènes ($p < 0,01$-$p < 0,001$) [analyse multivariée ajustée en fonction de l'âge, du sexe, du n^{bre} de doses et de l'état sérologique initial] Parmi les enfants séronégatifs au départ, une proportion additionnelle de 50 %, 51 % et 31 % d'entre eux ont obtenu des réponses protectrices aux souches A/H1N1, A/H3N2 et B, respectivement, après la 2^{e} dose. MGT – Une 2^{e} dose n'a significativement augmenté les MGT que chez les enfants séronégatifs, mais pas au départ chez les enfants séropositifs. – Les enfants qui étaient séropositifs au départ présentaient après 1 dose des MGT de l'anticorps IH significativement plus élevées que les enfants séronégatifs après 2 doses. **Résumé :** Le bienfait immunogénique du schéma à 2 doses chez les enfants de 5 à 8 ans n'ayant jamais reçu de vaccin a été		

Données sur l'immunogénicité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				démontré, mais le bienfait était lié à l'augmentation de la proportion d'enfants séronégatifs qui ont obtenu une réponse protectrice des anticorps et non à quelque bienfait apparent que ce soit pour les enfants qui étaient déjà séropositifs au départ.		
Sasaki S, Jaimes MC, Holmes TH *et al.* Comparison of the influenza virus-specific effector and memory B-cell responses to immunization of children and adults with live attenuated or inactivated influenza virus vaccines. *J Virol.* 2007;81(1):215-228.	FluMist (VVAI) ou Fluzone (VTI) (les enfants ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir un type de vaccin) Les vaccins de 2004-2005 comprenaient les mêmes souches H1N1 et H3N2 pour les deux vaccins, mais la souche B différait (B/Jiangsu ou B/Jilin pour le VTI ou le VVAI, respectivement) 5-9 ans : Une seule dose pour	ECR, sérologie contrôlée par substance active Étude exploratoire Saison grippale 2004-2005 É.-U.	Adultes et enfants de 6 mois à 9 ans en bonne santé (*seules les données concernant les enfants de 5 à 9 ans sont présentées ici*) N (5-9 ans) = 39 *Cependant, certaines données semblent manquer, et le nombre inclus n'est pas toujours clair; par exemple :* Tests des lymphocytes B effecteurs réalisés avant la vaccination, n = 36 De 7 à 12 jours après la vaccination, le nombre de tests des lymphocytes B effecteurs semble correspondre à 19, mais ce renseignement n'est pas clair. 30 jours après la vaccination, le nombre de tests des lymphocytes B effecteurs est de 17	**Résultats évalués** : Réponses des IgA et des IgG spécifiques de la grippe établies en fonction de la présence de cellules mononucléées du sang périphérique au VVAI et au VTI (évaluées au moyen du dosage Elispot avec le VTI des années 2002-2003 et 2004-2005 en tant qu'antigène de capture). Des réponses aux anticorps IH et aux anticorps neutralisants ont également été signalées. **Résultats :** *Réponses des lymphocytes B effecteurs de 7 à 12 jours après la vaccination vs avant la vaccination* – DNS entre les VVAI/les VTI en proportion des enfants montrant une réponse IgA (p = 0,500) ou une réponse IgG (p = 0,180) – DNS dont l'ampleur correspond aux réponses IgA ou IgG. Nombre moyen de cellules exprimant les IgA/IgG par million de cellules mononucléées du sang périphérique ± erreur type de la moyenne (bien au-delà des signes non spécifiques) : IgA 3 ± 1 *vs* 4 ± 1 (DNS, aucune valeur de p indiquée) IgG 35 ± 9 *vs* 56 ±15, p = 0,152 *Lymphocytes B mémoire en circulation 30 jours avant vs après la vaccination*	Niveau I	Médiocre

Données sur l'immunogénicité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	les 19 enfants vaccinés la saison précédente; 2 doses pour les 20 enfants n'ayant jamais été vaccinés (2e dose 28 jours [VTI] ou 42 jours [VVAI] après la première)			– VVAI – Aucun effet apparent : DNS avant *vs* après la vaccination, cellules mémoire de type IgA ou IgG – VTI – Augmentation significative de 1,35 % ± 0,23 % des cellules mémoire de type IgG en circulation ($p < 0,001$). DNS pour ce qui est des cellules mémoire de type IgA *Dosage de l'anticorps IH et des anticorps neutralisants* Une proportion significativement plus importante d'enfants de 5 à 9 ans avaient connu une séroconversion après avoir reçu un VTI par rapport à ceux qui avaient reçu un VVAI, seulement pour l'antigène de la souche H3N2. Les auteurs ont omis les résultats des souches H1N1 et B du texte et des tableaux. *L'examinateur fait remarquer certaines faiblesses de l'étude : de faibles signes (c.-à-d. un grand potentiel d'erreurs); le contexte et l'erreur composée dans les soustractions ne sont pas indiqués; plusieurs comparaisons ont été faites sans ajustement des valeurs de p pour ce qui est de la signification; données manquantes; équivalence contestable de l'antigène de capture pour les deux groupes de vaccin.* **Résumé :** Chez les enfants de 5 à 9 ans, aucune différence n'a été observée entre les réponses des lymphocytes B du sang périphérique au VTI *vs* au VVAI, sauf que le VTI a provoqué une augmentation du pourcentage des lymphocytes B mémoire, alors que ce n'était pas le cas pour le VVAI.		

Données sur l'immunogénicité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Schmidt-Ott R, Schwarz T, Haase R, Sander H, Walther U, Fourneau M, Htun-Myint L, Saenger R et Schuster V. Immunogenicity and reactogenicity of a trivalent influenza split vaccine in previously unvaccinated children aged 6-9 and 10-13 years. *Vaccine*. 2007;26:32-40.	VTI Influsplit/Fluarix, GSK 0,5 mL par voie IM, une seule dose pour les 10 à 13 ans, deux doses à intervalle de 28 jours pour les 6 à 9 ans	Essai clinique prospectif, ouvert, de phase IV Saison grippale 2005-2006 Mené dans 18 centres en Allemagne	Enfants âgés de 6 à 13 ans, en bonne santé ou atteints d'une maladie chronique sous-jacente. L'ensemble des sujets n'avait jamais reçu un vaccin contre la grippe et n'avait jamais présenté un cas de grippe confirmée en laboratoire. Cohorte d'immunogénicité : n (6-9 ans) = 97 n (10-13 ans) = 106	**Résultats évalués** : Comparaison descriptive de l'immunogénicité après 1 dose vs après 2 doses chez les enfants âgés de 6 à 9 ans, ou encore après une dose chez les enfants âgés de 10 à 13 ans. **Résultats :** Le critère du CHMP concernant la réponse de l'anticorps IH a été atteint pour les trois souches vaccinales après une dose de vaccin chez les 10 à 13 ans et après 2 doses chez les 6 à 9 ans. Augmentation du taux de séroprotection avec l'âge contre les souches A/H1N1 et B/Jiangsu (de 51,7 % et 55,2 % chez les enfants âgés de 6 ans à 93,3 % et 100% chez les enfants âgés de 13 ans, respectivement). – Au contraire, l'âge n'a aucun effet prononcé sur le taux de séroprotection spécifique contre la souche A/H3N2, qui était déjà très élevé chez les enfants âgés de 6 ans (89,7 %). – Réponse anticorps significativement plus faible chez les enfants séronégatifs que chez les enfants séropositifs (tous âges); une seule dose n'a pas permis d'atteindre les critères du CHMP chez les enfants séronégatifs (*vs* un taux de séroréponse de 99 % chez les enfants séropositifs). – La réponse immunogénique des enfants de 6 à 9 ans après 1 dose était significativement plus faible que celle obtenue après 1 dose chez les enfants de 10 à 13 ans. – Un bienfait remarqué chez les enfants âgés de 8 ans après la	Niveau II-2	Passable

Données sur l'immunogénicité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				dose 2, même si une dose aurait été suffisante contre toutes les souches à cet âge-là. **Résumé :** Immunogénicité élevée; les résultats appuient la recommandation de 2 doses pour les enfants de moins de 9 ans qui n'ont jamais été vaccinés auparavant		
Tregnaghi MW, Stamboulian D, Carina Vanadia P *et al.* Immunogenicity, safety, and tolerability of two trivalent subunit inactivated influenza vaccines: A phase III, observer-blind, randomized, controlled multicenter study. *Viral Immunol.* 2012;25:216-225.	VTI Comparaison de deux vaccins de Sanofi Pasteur Vaccins à l'étude : Agrippal (selon toute apparence comparable à Agriflu, produit homologué au Canada) Vaccin comparateur : Fluvirin (semble comparable à Fluzone, produit homologué au Canada)	Essai de phase III, à l'insu de l'observateur, randomisé, contrôlé et multicentrique Mené d'avr. à déc. 2007. Les auteurs font remarquer que l'apparition de la saison grippale a chevauché la période d'inscription et pourrait ainsi avoir causé une certaine confusion Argentine NCT 00464672	N = 1 893 sujets en bonne santé âgés de 3 à 64 ans : 3-8 ans : n = 601 9-17 ans : n = 600 Randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir le vaccin à l'étude ou le vaccin comparateur, respectivement L'ensemble des enfants de 3 à 8 ans n'avaient jamais reçu de vaccin; âgés de 5,5 ± 1,7 an et de 5,4 ± 1,7 an (âge moyen ± ÉT pour chacun des groupes de vaccin) 9-17 ans, 12,8 ± 2,6 ans et 12,7 ± 2,6 ans (âge moyen ± ÉT pour chacun des groupes de vaccin) Distribution équivalente entre les	**Résultats évalués :** Test de l'anticorps IH dans le sérum avant la vaccination et 21 jours après la vaccination (adolescents) ou 28 jours après la dose 1 et 21 jours après la dose 2 pour les enfants âgés de 3 à 8 ans. Séroprotection (titre ≥ 1:40), séroconversion (titre après la vaccination au moins 4 fois plus élevé qu'avant la vaccination), MGT, RMGT **Résultats :** – L'ensemble des 3 souches ont satisfait aux critères d'immunogénicité du CBER pour toutes les 3 souches virales des deux types de vaccin et les groupes d'âge. – Chez les enfants âgés de 3 à 8 ans, les critères du CBER étaient déjà atteints pour les deux souches A après la première dose; la 2e dose a augmenté la réponse à la souche B, qui a atteint le niveau des critères. – Réponses immunogéniques robustes avec des estimations ponctuelles pour la séroconversion aux souches A/H1N1, A/H3N2 et B, de la manière suivante : 9-17 ans :	Niveau I	Passable

Données sur l'immunogénicité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	Une dose (9-17 ans) ou deux doses à intervalle de 4 semaines pour les enfants de 3 à 8 ans, 15 µg de chacune des souches par dose		groupes pour ce qui est du statut vaccinal antérieur, du sexe, de la race, de la taille, du poids	Vaccin à l'étude : 92 %, 68 %, 81 % Vaccin comparateur : 91 %, 92 %, 74 % 3-8 ans après 2 doses Vaccin à l'étude : 91 %, 84 %, 80 % Vaccin comparateur : 93 %, 90 %, 75 % *L'examinateur fait remarquer une réponse immunogénique faible à la souche H3N2 pour le vaccin à l'étude par rapport au vaccin comparateur chez les sujets âgés de 9 à 17 ans ainsi qu'une tendance semblable chez les enfants âgés de 3 à 8 ans (avec cependant un certain chevauchement de l'intervalle de confiance dans le groupe d'âge des plus jeunes) :* 9-17 ans : Séroconversion à la souche H3N2 (%, IC de 95 %) Vaccin à l'étude : 68 % (63-72 %) Vaccin comparateur : 92 % (87-95 %) MGT avant et après la vaccination Vaccin à l'étude : 78 (68-88)/492 (452-536) Vaccin comparateur : 71 (60-86)/1 423 (1 261-1 606) 3-8 ans :		

Données sur l'immunogénicité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				Séroconversion à la souche H3N2 : Vaccin à l'étude : 84 % (80-88 %) Vaccin comparateur : 90 % (85-94 %) MGT avant et après la vaccination Vaccin à l'étude : 61 (53-70)/611 (525-711) Vaccin comparateur : 70 (58-86)/1 262 (1 084-1 469) **Résumé** : Les deux vaccins ont produit une réponse immunogénique robuste et ont satisfait aux critères du CBER pour l'ensemble des 3 souches, mais les auteurs ont omis d'examiner l'immunogénicité potentiellement plus faible du vaccin à l'étude à l'égard de la souche H3N2, comparativement à celle du vaccin comparateur, et il existe une possibilité de confusion liée à la maladie grippale.		

Tableau 4. Immunogénicité des VVAI

Données sur l'immunogénicité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Block SL, Yogev R, Hayden FG *et al.* Shedding and immunogenicity of live attenuated influenza vaccine virus in subjects 5-49 years of age. *Vaccine*. 2008;26(38):4940-6	VVAI FluMist Formulation congelée recommandée pour la saison antérieure (2003-2004) administrée en dehors de la saison grippale 0,25 mL par narine (10^7 $DICT_{50}$) Dose unique	Essai clinique de phase IV, ouvert, multicentrique 2004-2005 11 centres, É.-U.	N = 343 enfants et adultes en bonne santé 3 cohortes d'âge (5-8, 9-17, 18-49 ans) n 5-8 = 102 n 9-17 = 126 n 18-49 = 115 (*les résultats des adultes ont été omis*) Moyenne d'âge (ÉT) Cohorte des 5 à 8 ans : 6,7 (1,1) Cohorte des 9 à 17 ans : 12,8 (2,6)	**Résultats évalués :** Les titres spécifiques de l'antigène IH 28 jours après la vaccination *vs* ceux observés avant la vaccination, et séroréponse (multiplication par au moins 4 des titres de l'anticorps IH par rapport au départ) **Résultats :** Séroréponse à toute souche : 5-8 ans : 67,7 % (57,4-76,9) 9-17 ans : 63,7 % (54,6-72,2) Séroréponse à des souches spécifiques : Les enfants âgés de 5 à 8 ans et de 9 à 17 ans ont présenté des réponses semblables contre les souches A/H1N1 et A/H3N2, mais leur réponse à la souche B différait : Facteur d'augmentation de la moyenne géométrique des titres (IC de 95 %)// pourcentage de la séroréponse (IC) 5-8 ans : 2,43 % (2,1-2,6)/[41,7 % (31,7-52,2)] 9-17 ans : 1,37 % (1,2-1,5)/[21,0 % (14,2-29,2)] **Résumé :** La séroréponse modérée à n'importe quelle souche a été démontrée, des taux semblables ayant été observés entre les sous-ensembles d'enfants plus jeunes et moins jeunes. En ce qui a trait aux souches spécifiques, les enfants âgés de 9 à	Niveau II-2	Bonne (en omettant les données indiquées sur la séro-conversion; autrement, passable (non-comparabilité des groupes d'âge en raison des différentes définitions de la séro-conversion en fonction de l'âge)

Données sur l'immunogénicité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				17 ans présentaient une réponse plus faible que les enfants âgés de 5 à 8 ans contre l'antigène B seulement, mais leurs réponses aux autres souches étaient comparables.		
Block SL, Reisinger KS, Hultquist M *et al.* Comparative immunogenicities of frozen and refrigerated formulations of live attenuated influenza vaccine in healthy subjects del. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2007;51:4001-4008.	VVAI, version congelée *vs* réfrigérée *(qu'on appelle « VAF-T » dans le présent document, mais qu'on désigne par « VVAI » dans nombre d'autres sources, et la formulation de VVAI dont l'utilisation est approuvée au Canada)* Les deux produits sont fabriqués par MedImmune. 2 doses à intervalle de 46 à 60 jours (5 à 8 ans) ou 1 dose (9 ans et plus). 0,25 mL par narine (version	Essai prospectif de phase III, randomisé, à double insu, multicentrique Étude menée en dehors des saisons grippales (entre les saisons 2003-2004 et 2004-2005) Menée dans 26 centres aux É.-U.	Sujets en bonne santé âgés de 5 à 49 ans n (5-8 ans) = 376 n (9-49 ans) = 566 Les résultats ont été évalués pour 88 % des personnes inscrites âgées de 5 à 8 ans et 96 % des personnes âgées de 9 à 49 ans 5-8 ans, VAF-T : n = 164 VVAI : n = 168 9-49 ans, VAF-T : n = 275 VVAI : n = 271 (les statistiques descriptives du groupe de 9 à 49 ans donnent à penser que plus de 25 %, mais moins de 50 %, du groupe était âgé de 9 à 18 ans)	**Résultats évalués :** Immunogénicité : Principale – La MGT des titres de l'anticorps IH de 28 à 35 jours après la vaccination, sans égard à l'état sérologique de départ**. Secondaire : Taux de séroconversion*, taux de séroréponse **Résultats :** Immunogénicité équivalente des formulations congelées et réfrigérées : les rapports de MGT (VAF-T/VVAI) étaient de 0,96 à 1,24 pour toutes les souches dans les deux groupes d'âge. – MGT < 40 après la vaccination pour les souches B et A/H1N1 dans les deux groupes. Intervalles : Souche B : 11,2-12,8 (tous âges, vaccins) Souche A/H1N1 : 11,9-22,1 (tous âges, vaccins) – La MGT après la vaccination atteint des taux séroprotecteurs seulement pour la souche A/H3N2. MGT : 61,3-68,3 (9-49 ans) 140,7-143,5 (5-8 ans)	Niveau 1	Médiocre à passable Il n'est pas clair si un deuxième vaccin constitue un facteur de confusion ou non. Les comparaisons effectuées entre les groupes d'âge sont difficiles à établir en raison du seuil de séronégativité variable appliqué, et

Données sur l'immunogénicité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	congelée) ou 0,1 mL par narine (version réfrigérée). Chacune des doses contenait env 10^7 UFF pour chacune des souches		Remarque : Un nombre non précisé de sujets faisant partie de groupes d'étude non précisés auraient probablement reçu un deuxième vaccin (2004-2005) de type non précisé (VTI/VVAI) durant l'étude, car les auteurs les ont offerts à l'ensemble des sujets par la suite afin d'étudier les vaccins (dont l'administration s'est poursuivie jusqu'en novembre 2004) et avant l'apparition de la saison grippale 2004-2005. Les aspects temporels, l'adoption, etc., ne sont pas décrits ni expliqués dans le cadre de l'analyse. Un facteur de confusion potentiel, mais l'article n'aborde ni ne clarifie ce point.	Taux de séroréponse (pourcentage des sujets dont les valeurs de départ ont été multipliées par au moins 4) Figure 2, panneau tout à fait à droite*: les réponses à la souche A/H3N2 ont semblé identiques d'un groupe d'âge à l'autre; les réponses à la souche A/H1N1, comparables, celles à la souche B, plus importantes chez les 5 à 8 ans (en raison de valeurs initiales plus faibles). Séroconversion plus importante chez les sujets séronégatifs* au départ, tous âges, toutes souches, tous vaccins. Après la vaccination, proportion comparable de sujets présentant des titres > 1:32 entre les vaccins et pour toutes les souches **Remarque : Les auteurs définissent la séroconversion comme un concept ne s'appliquant qu'aux sujets séronégatifs au départ. Ils appliquent une définition de la séronégativité aux enfants âgés de 5 à 8 ans qui diffère de celles appliquées aux personnes âgées de 9 à 49 ans. Ainsi, les taux de séroréponse pour « tous » (panneau tout à fait à droite de la Figure 2) constituent le seul ensemble de données des 3 présentés qui sont comparables entre les deux groupes d'âge* ***De la manière décrite pour les critères d'évaluation de l'étude, quoique le Tableau 3 indique que le calcul de la MGT a été ajusté en fonction du statut initial et, comme nous l'avons fait remarquer ci-dessus, était définie différemment selon les groupes d'âge.*		la validité externe en regard des sujets âgés de 9 à 18 ans étant altérée par l'inclusion des adultes.

Données sur l'immunogénicité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Sasaki S, Jaimes MC, Holmes TH *et al.* Comparison of the influenza virus-specific effector and memory B-cell responses to immunization of children and adults with live attenuated or inactivated influenza virus vaccines. *J Virol.* 2007;81(1):215-228	FluMist (VVAI) ou Fluzone (VTI) (les enfants ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir un type de vaccin) Les vaccins de 2004-2005 comprenaient les mêmes souches H1N1 et H3N2 pour les deux vaccins, mais la souche B différait (B/Jiangsu ou B/Jilin pour le VTI ou le VVAI, respectivement) 5-9 ans : Une seule dose pour les 19 enfants vaccinés la saison précédente; 2 doses pour les	ECR, sérologie contrôlée par substance active Étude exploratoire Saison grippale 2004-2005 É.-U.	Adultes, ainsi qu'enfants de 6 mois à 9 ans, en bonne santé (*seules les données concernant les enfants de 5 à 9 ans sont présentées ici*) N (5-9 ans) = 39 *Cependant, certaines données semblent manquer, et le nombre inclus n'est pas toujours clair; par exemple :* tests des lymphocytes B effecteurs réalisés avant la vaccination, n = 36 De 7 à 12 jours après la vaccination, le nombre de tests des lymphocytes B effecteurs semble correspondre à 19, mais ce renseignement n'est pas clair 30 jours après la vaccination, le nombre de tests des lymphocytes B effecteurs est de 17	**Résultats évalués :** Réponses des IgA et des IgG spécifiques de la grippe établie en fonction de la présence de cellules mononucléées du sang périphérique au VVAI et au VTI (évaluées au moyen du dosage Elispot en utilisant le VTI des années 2002-2003 et 2004-2005 en tant qu'antigène de capture). Des réponses aux anticorps IH et aux anticorps neutralisants ont également été signalées. **Résultats :** *Réponses des lymphocytes B effecteurs de 7 à 12 jours après la vaccination vs avant la vaccination* – DNS entre les VVAI/VTI en proportion aux enfants montrant une réponse IgA ($p = 0,500$) ou une réponse IgG ($p = 0,180$) – DNS dont l'ampleur correspond aux réponses IgA ou IgG. Nombre moyen de cellules exprimant les IgA/IgG par million de cellules mononucléées du sang périphérique ± erreur type de la moyenne (bien au-delà des signes non spécifiques) : IgA 3 ± 1 *vs* 4 ± 1 (DNS, aucune valeur de *p* indiquée) IgG 35 ± 9 *vs* 56 ± 15, $p = 0,152$ *Lymphocytes B mémoire en circulation 30 jours avant vs après la vaccination* – VVAI – Aucun effet apparent : DNS avant *vs* après la vaccination, cellules mémoire de type IgA ou IgG – VTI – Augmentation significative de 1,35 % ± 0,23 % des cellules mémoire de type IgG en circulation ($p < 0,001$). DNS	Niveau I	Médiocre

Données sur l'immunogénicité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	20 enfants n'ayant jamais été vaccinés (2e dose 28 jours [VTI] ou 42 jours [VVAI] après la première)			pour ce qui est des cellules mémoire de type IgA *Dosage de l'anticorps IH et des anticorps neutralisants* Une proportion significativement plus importante d'enfants de 5 à 9 ans avaient connu une séroconversion après avoir reçu un VTI par rapport à ceux qui avaient reçu une VVAI, seulement pour l'antigène de la souche H3N2. Les auteurs ont omis les résultats des souches H1N1 et B du texte et des tableaux. *L'examinateur fait remarquer certaines faiblesses de l'étude : de faibles signes (c.-à-d. un grand potentiel d'erreurs); le contexte et l'erreur composée dans la soustraction ne sont pas indiqués; plusieurs comparaisons ont été faites sans ajustement des valeurs de* p *pour ce qui est de la signification; données manquantes; équivalence contestable de l'antigène de capture pour les deux groupes de vaccin.* **Résumé :** Chez les enfants de 5 à 9 ans, aucune différence n'a été observée entre les réponses des lymphocytes B du sang périphérique au VTI *vs* au VVAI, sauf que le VTI a provoqué une augmentation du pourcentage des lymphocytes B mémoire, alors que ce n'était pas le cas pour les VVAI.		

Tableau 5. Innocuité des VTI

Données sur l'innocuité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Baxter R, Jeanfreau R, Block SL *et al.* A phase III evaluation of immunogenicity and safety of two trivalent inactivated seasonal influenza vaccines in US children. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:924-930.	2 VTI 1) Vaccin à l'étude : Fluarix (GSK) 2) Vaccin témoin : Fluzone (Sanofi Pasteur) Une dose (0,5 mL pour les 5 ans à moins de 18 ans, par voie IM) au jour 0 Ou 2 doses (jours 0 et 28) en cas de non-vaccination antérieure et âge	ECR Multicentrique, à simple insu Enfants stratifiés par âge et randomisés pour recevoir le vaccin à l'étude ou le vaccin témoin. Les sujets de 5 ans à moins de 18 ans ont été randomisés selon un rapport de 3:1 pour recevoir le vaccin à l'étude ou le vaccin témoin, respectivement Des fiches journalières destinées aux effets indésirables sollicités et non sollicités ont fait l'objet d'un examen avec les sujets ou le tuteur	Enfants de 6 mois à < 18 ans Cohorte utilisée pour l'analyse de l'innocuité des vaccins : Vaccin à l'étude : n = 2 081 Vaccin témoin : n = 1 173 **5-18 ans** ci-dessus : Vaccin à l'étude : n = 1 340, âge moyen ± ÉT = 10,5 ± 3,68 ans Vaccin témoin : n = 450, âge moyen ± ÉT = 10,7 ± 3,55 ans	**Résultats évalués :** Le principal critère d'évaluation de l'innocuité a été la détection d'effets graves et rares, dont le taux d'incidence était d'au moins 1 sujet âgé de 6 mois à 18 ans sur 300. Critères d'évaluation secondaire : Les EI (sollicités et non sollicités) consignés pendant les 28 jours suivant la première vaccination et 21 jours après la deuxième, le cas échéant. **Résultats :** *Effets rares* Aucun effet déclaré *EIG chez les sujets âgés de 5 à 18 ans* Aucun effet mortel, aucun effet qu'on considère comme lié à la vaccination, tous disparus Groupe du vaccin à l'étude : n = 5 Groupe du vaccin témoin : n = 2	Niveau I	Bonne

Données sur l'innocuité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	inférieur à 9 ans Souches vaccinales de 2006-2007. Mêmes souches d'HA (15 µg de chacune) dans les deux types de vaccin NCT 00383123	Saison grippale 2006-2007 É.-U. (42 centres)		*EI chez les sujets âgés de 5 à 18 ans* Les EI locaux les plus sollicités étaient d'intensité légère et de nature passagère. La douleur au point d'injection constituait l'effet indésirable le plus courant (environ 60 %, deux types de vaccins). Les EI systémiques les plus sollicités étaient d'intensité légère à modérée et de nature passagère. Les EI systémiques les plus fréquents et les plus sollicités étaient les douleurs musculaires (30,4 % dans le groupe du vaccin à l'étude et de 29,5 % dans le groupe du vaccin témoin). La fréquence des EI systémiques sollicités tendait à être plus faible après la deuxième dose (dans les deux groupes de l'étude). Aucune différence pertinente sur le plan clinique n'a été observée au chapitre des EI non sollicités entre les groupes de l'étude. **Résumé :** Les deux vaccins ont démontré de bons profils d'innocuité et de réactogénicité, tous les critères d'évaluation de la réactogénicité/l'innocuité ayant produit des résultats semblables dans les deux groupes de vaccin.		
Cowling BJ, Fang VJ, Nishiura H *et al*. Increased risk of non influenza	VTI Vaxigrip (Sanofi-Pasteur)	ECR, à double insu	6-15 ans :	**Résultats évalués** : Infection aiguë des voies respiratoires (IAVR) supérieures, IAVR avec fièvre (IAVRF), infection confirmée par des microréseaux en suspension pour 19 virus respiratoires non grippaux.	Niveau 1	Passable

Données sur l'innocuité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
respiratory virus infections associated with receipt of inactivated influenza vaccine. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54:1778-1783.	Vaccin contre la grippe saisonnière de 2008-2009, 0,5 mL Placebo : solution saline Admin. du vaccin terminée en déc. 2008; pic de l'activité régionale de la grippe saisonnière aux environs de février 2009	Saison 2008-2009 Prépandémique Sources des données : rapports des parents (journal quotidien + appels téléphoniques bimensuels par l'infirmière + visites à domicile à l'apparition de symptômes) pour les taux d'incidence. Autres résultats confirmés par laboratoire suivant l'apparition de la maladie symptomatique Hong Kong	N = 115 n (TIV) = 69 n (placebo) = 46 *Prédominance de pré-adolescents* *n(6-11) = 103, n (12-15) = 12*	**Résultats :** Nombre total d'épisodes d'IAVR : 134 (dont 49 cas étaient des IAVRF) Taux d'incidence des IAVRF ou des IAVR Risque d'épisodes d'IAVFR ou d'IAVR; DNS entre les receveurs d'un VTI et les receveurs d'un placebo. RR (IC de 95 %) d'un VTI/placebo après 272 jours (médiane des deux groupes) de suivi : Hiver IAVR : 0,92 (0,57 à 1,50); $p = 0,74$ IAVRF : 0,81 (0,34-1,92) $p = 0,63$ Été IAVR : 1,30 (0,78 à 2,18); $p = 0,31$ IAVRF : 1,49 (0,65 à 3,38); $p = 0,33$ Taux de maladie virale pour 1 000 années-personnes de suivi (IC de 95 %) L'un ou l'autre des 19 virus non grippaux : VTI : 390 (250-600) Placebo : 88 (28-270)		

Données sur l'innocuité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				(Taux fondés sur 23 cas confirmés, dont 20 de receveurs de VTI et 3 sujets ayant reçu un placebo; il est également à noter que bien que 51 % des épisodes d'IAVR perdus au suivi pour des raisons d'écouvillonnage, aucune différence à la baisse n'a été observée entre les groupes de traitement) Significativement plus élevé chez les receveurs d'un VTI, $p < 0,01$ RR pour les receveurs d'un VTI = 4,40 (1,31-14,8) Virus spécifiques : Les rhinoviruses et les virus Coxsackie/échovirus représentaient la majorité des virus non grippaux; taux significativement plus élevé (individuellement) chez les receveurs d'un VTI par rapport à celui des sujets qui recevaient un placebo. La plupart des virus non grippaux étaient détectés durant la période suivant de peu la saison grippale (environ 1 mois après le pic de l'activité grippale) **Résumé :** Malgré les limites de la petite taille des échantillons et du petit nombre d'infections confirmées, les auteurs ont démontré une augmentation statistiquement significative du risque d'infections non grippales à la suite de la vaccination par un VTI (Vaxigrip), comparativement à l'administration d'un placebo (solution saline).		

Données sur l'innocuité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Domachowske JB, Blatter M, Chandrasekaran V *et al.* A randomized, controlled trial in children to assess the immunogenicity and safety of a thimerosal-free trivalent seasonal influenza vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:605-615.	VTI Vaccin à l'étude : Flulaval (GSK) Sans thimérosal Comparateur actif : Fluzone (Sanofi Pasteur) sans thimérosal Souche recommandée pour la saison 2009-2010 1 dose de 0,5 mL par voie IM, ou 2 doses indiquées pour les enfants < 9 ans. Une 2e dose 28 jours après la première. Chacune des doses contenait 15 µg d'HA pour chacune des souches NCT00980005	Étude randomisée, à l'insu de l'observateur, multicentrique Saison grippale 2009-2010 Essai de non-infériorité Les enfants ont été randomisés (selon un rapport de 1:1) pour recevoir le vaccin à l'étude ou le vaccin comparateur; la distribution était équilibrée en fonction de l'âge, du centre, du statut vaccinal antérieur contre la grippe, de même que de l'intention de recevoir ou du fait d'avoir déjà reçu un vaccin contre le virus pandémique H1N1. É.-U.	Sujets en bonne santé de 3 à 17 ans Cohorte vaccinée : N = 2 116 (74,7 % des sujets étaient âgés de 5 à 17 ans) Étude : n = 1 055 (73,9 % : 5-17 ans) Témoin : n = 1 061 (75,5 % : 5-17 ans) Âge (ans), moyenne ± ÉT, médiane Étude : 7,8 ± 4,18; 7,0 Témoin : 7,8 ± 4,10; 7,0 Cohorte d'innocuité : toutes les cohortes vaccinées	**Résultats évalués :** Innocuité/réactogénicité pour les différentes catégories d'âge. Les symptômes locaux et généraux sollicités ont fait l'objet d'un suivi 4 jours plus tard; les symptômes non sollicités, 28 jours plus tard; les EIG et les EIM, 180 jours plus tard. **Résultats :** Les profils d'innocuité et de réactogénicité étaient comparables entre les deux groupes de traitement pour toutes les strates d'âge. *Symptômes locaux sollicités* – Les plus courants étaient la douleur au point d'injection, suivie de la rougeur et de l'enflure. *Symptômes généraux sollicités* – Pour les enfants de 5 ans et plus : la douleur musculaire était le plus courant, suivie du mal de tête et de la fatigue – Les symptômes étaient généralement d'intensité faible et de courte durée (tous âges regroupés). *EI non sollicités* : 39,9 % et 36,5 % du groupe de l'étude et du groupe témoin, respectivement, en ont présenté au moins un, dont 6,2 % et 5,4 % (respectivement) étaient considérés comme liés à la vaccination – EI de grade 3 : 7,7 % des sujets du groupe de l'étude; 7,8 % des sujets du groupe témoin (tous âges regroupés) *EIM non sollicités au cours du suivi de 6 mois* – Déclarés dans 42,4 % et 40,7 % du groupe de l'étude et du	Niveau I	Bonne

Données sur l'innocuité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				groupe témoin, respectivement *EIG sur 180 jours* – Aucun EIG mortel, aucun n'ayant entraîné l'abandon de l'essai par le sujet – Âges et vaccins dans l'ensemble : 16 enfants ont subi 24 EIG Groupe de l'étude : n = 10 enfants (15 EIG) Groupe témoin : n = 6 enfants (9 EIG) – La plupart des EIG ont été classés comme des infections (c.-à-d. pneumonie, candidose) : groupe de l'étude : n = 8, groupe témoin : n = 5 – 2 EIG ont été considérés par les chercheurs comme liés à la vaccination (seulement 1 chez les 5 à 18 ans : crise épileptique/convulsive après l'administration du vaccin à l'étude sans résorption du symptôme avant la fin de l'étude.		
France E, Glanz J, Xu S, Davis R, Black S, Shinefield H, Zangwill K, Marcy S, Mullooly J, Jackson L et Chen R. Safety of the trivalent inactivated influenza vaccine among children -	VTI Formulations de 1995-1996, 1996-1997, 1997-1998, 1998-1999 (données sur les	Étude croisée rétrospective (analyse de dépistage autogéré menée sur 4* à 6** saisons) * Données provenant des cliniques et du service d'urgence ** Données sur les	Les sujets < 18 ans qui avaient reçu un VTI et qui avaient été inscrits de manière continue dans un organisme de gestion des soins participant pendant au moins 28 jours avant et après avoir reçu le vaccin. *(Y compris environ 29 enfants présentant des affections à risque élevé.)*	**Résultats évalués :** Principal : probabilité de survenue de chacun des EIM particuliers dans un contexte de soins donné (clinique externe, service d'urgence, hospitalisation) dans les deux semaines suivant la vaccination *vs* les périodes des groupes témoin 1 et 2. Secondaire : EIM au jour 0 (jour de la vaccination), EIM après les 2^{e} doses pour les enfants en recevant deux.	Niveau II-2	Médiocre

Données sur l'innocuité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
A population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:1031-1036.	consultations externes et le service d'urgence) En plus de ce qui précède, les données sur les hospitalisations portent sur les vaccins de 1993-1994 et de 1994-1995 Seule la première dose des enfants a été prise en compte dans l'analyse primaire.	hospitalisations Le modèle a évalué les probabilités de survenue d'un EIM d'une période à l'autre <u>Cas exposé</u> De 1 à 14 jours après la vaccination *Les EIM survenant au jour 0 (jour de la vaccination) ont été **omis** de l'analyse primaire.* <u>Groupe témoin 1</u> De 15 à 28 jours avant la vaccination <u>Groupe témoin 2</u> De 15 à 28 jours après la vaccination	Tous les participants ont reçu un VTI et ont présenté un ou plusieurs EIM durant une des trois périodes de risque prédéfinies. N = 251 600 individus N = 438 167 vaccinations distinctes *(c.-à-d. cela dépasse le nombre d'individus, indiquant ainsi que les individus qui avaient subi des EIM après la vaccination lors des différentes saisons – les données ci-dessus **ne** prennent pas en compte les 2e doses [le cas échéant])* Les personnes vaccinées à l'occasion de plus d'une saison ont été analysées comme si elles représentaient des oints de données indépendants. <u>Cohorte de l'utilisation</u> : Données provenant d'une organisation de la Californie du Sud; environ la moitié de la population totale de l'étude *(aucune donnée démographique indiquée)* <u>Cohorte de clinique externe et du service d'urgence</u> n = 128 679 enfants (221 484 vaccinations distinctes) de 4 organisations de soins de santé *(aucune*	**Résultats :** <u>1-14 jours après la vaccination</u> (n^{bre} de visites; n^{bre} d'EIM distincts par situation) Patients en consultation externe : 41 383; 1 165 Service d'urgence : 1 621; 230 Hospitalisations : 2 214; 489 <u>Rapport de cote (RC) pour la période de 1 à 14 jours *vs* l'une ou l'autre des périodes témoins</u> – RC significatif démontré au cours de la première moitié de l'ensemble des données concernant 44 EIM dans le contexte de consultation externe *(le nombre d'EIM n'a pas été signalé* *pour d'autres contextes; aucune analyse n'a été présentée pour les EIM donnés pour l'ensemble des contacts)* – Les auteurs en ont rejeté 10 en se fondant sur des croyances. – Les 34 EIM restants étaient les seuls examinés dans la deuxième moitié de l'ensemble des données *(Remarque : Aucune donnée sur la distribution des variables de confusion entre les deux ensembles de données.)* – 11 de 34 présentaient également un RC significatif dans la deuxième moitié de l'ensemble des données.		

Données sur l'innocuité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
		Des analyses séparées pour les cas exposés par rapport au groupe témoin 1 ou au groupe témoin 2 *(aucune analyse n'a été présentée visant à comparer la période de 15 à 28 jours avant la vaccination à la période de 15 à 28 jours après la vaccination)*. Source des données : bases de données admin. de 5 organismes de gestion des soins aux États-Unis	*donnée démographique indiquée)* <u>Groupes d'âge dans la population totale</u> Âge moyen ± SD = 10 ± 4,6 ans *(c.-à-d. 5,4-14,6 ans = environ 67 %)* n = 8 476 (environ 3,2 % de la population de l'étude ou 6,7 % de la cohorte en clinique) subissant 285 EIM cliniques (environ 25 % des EIM cliniques) étaient âgés de moins de 2 ans. Aucune information sur la proportion Des sujets âgés de 2 à 5 ans ou des EIM spécifiques à leur âge. Aucune information spécifique à l'âge concernant la survenue d'EIM particuliers chez les 5 à 18 ans. n = 623 EIM (53 % des EIM cliniques) ont été liés au diabète sucré (critère d'exclusion de l'examen actuel; aucun âge indiqué)	– Les auteurs ont rejeté les 23 autres en se fondant sur l'hypothèse que cela était le fruit du hasard. – 1 cas de RR positif sur 11 (diabète) pour la période de 1 à 14 jours après la vaccination, mais une correction après l'examen des dossiers médicaux a rendu cette association nulle (c.-à-d. des erreurs de code/ambiguïtés de la base de données) – Une 2e analyse comportant des probabilités plus élevées et des limites inférieures strictes plus faibles des valeurs de *p* (afin de révéler des effets rares manquant potentiellement d'importance) a permis de repérer une autre association positive; la correction des erreurs de code/ambiguïtés apportée à la suite de l'examen des dossiers a rendu cette association nulle. – Une sous-analyse d'enfants plus jeunes a entraîné l'annulation d'une des deux observations significatives après l'examen des dossiers en raison des ambiguïtés diagnostiques de la base de données. – 10 EIM sur 11 présentaient des RC négatifs (c.-à-d. des probabilités plus faibles de 1 à 14 jours après la vaccination qu'avant la vaccination). Toutes les maladies aiguës mineures. Les auteurs ont reconnu l'existence d'un biais potentiel (p. ex. sujets vaccinés en bonne santé, visite récente, symptôme attendu).		

Données sur l'innocuité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				– Les mêmes 10 EIM présentaient des probabilités de survenue significativement plus élevées de 15 à 28 jours après la vaccination que durant la période de 1 à 14 jours après la vaccination. Les auteurs ont interprété cela comme une indication de l'innocuité, car la période de 15 à 28 jours a été attribuée au groupe témoin. (*La période de 15 à 28 jours n'a pas été comparée directement à la période précédant la vaccination.*) – Une analyse secondaire des EIM au jour 0 a montré que les codes présentant des RC négatifs de 1 à 14 jours après la vaccination présentaient des RC hautement positifs au jour 0. L'examen des dossiers a laissé entendre un codage fautif dans la base de données pour ce type d'étude en raison d'une incapacité à différencier les EIM avant la vaccination et après la vaccination au jour 0 au moyen de l'information de la base de données. **Résumé :** Les auteurs concluent qu'aucune donnée n'appuie la survenue de EIM importants dans les deux semaines suivant la vaccination. *Note de l'examinateur : L'information de la base de données ne semble pas fiable; 75 % des observations positives ont été annulées, et un nombre apparemment très élevé d'effets (jour 0) ont été omis en raison de l'inexactitude de la base de données. La pertinence de la période de risque et de la période témoin 2 a été remise en question; la validité externe des sujets en bonne santé âgés de 5 à 18 ans (en particulier) est incertaine en raison du manque de renseignements démographiques et d'une analyse des EIM spécifiques aux groupes d'âge.*		

Données sur l'innocuité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Greene SK, Kulldorff M, Lewis EM, Li R, Yin R, Weintraub ES, Fireman BH, Lieu TA, Nordin JD, Glanz JM, Baxter R, Jacobsen SJ, Broder KR et Lee GM. Near real-time surveillance for influenza vaccine safety: Proof-of-concept in the vaccine safety datalink project. *Am J Epidemiol.* 2010;171:177-188.	VTI 2005-2006 2006-20007 Formulations de 2007-2008 (les VTI témoins des saisons antérieures remontaient à 2000-2001)	Trois analyses d'observation des données provenant d'une base de données de surveillance de l'innocuité de plusieurs centres : 1) Série de cas autogérés (comparant le risque de certains effets indésirables au cours d'une période de risque *vs* une période témoin). 2) Différence des différences (comparant les VTI d'une saison particulière au chapitre des risques *vs* d'autres saisons) 3) Risques établis en fonction d'une analyse de régression de Poisson d'un EI	Les membres des organismes de gestion des soins participants qui avaient reçu un VTI au cours d'au moins une des trois dernières saisons et qui avaient subi au moins un des EI prédéfinis dans une des périodes (de risque ou témoins) de quelque saison que ce soit. L'ensemble des âges et des affections ont été inclus. Une analyse distincte des 6 EI pour les sujets de 6 mois à 17 ans *(aucune répartition supplémentaire ni aucune caractéristique démographique fournie)* Nombre de 1re doses administrées aux enfants : 2005-2006 : n = 317 108 2006-2007 : n = 415 446 2007-2008 : n = 462 998	**Résultats évalués** : Risque relatif (pour les sujets vaccinés ayant subi n'importe quel des 10 effets indésirables neurologiques et allergiques prédéterminés à un moment compris dans les périodes de risque et les périodes témoins) de subir l'effet au cours de la période de risque *vs* la période témoin. D'autres analyses ont comparé le risque associé aux VTI de chacune des saisons par rapport à ceux des saisons antérieures. Les EI qui ont été analysés sont énumérés dans les résultats. **Résultats :** – Aucun signe de problèmes d'innocuité n'a été détecté chez les enfants pour l'un ou l'autre des 6 EI prédéfinis pour lesquels les enfants ont été évalués séparément (crises épileptiques, paralysie de Bell, autres troubles nerveux crâniens, maladie de démyélinisation, troubles du système nerveux périphérique, réaction allergique autre qu'anaphylactique). – Aucun signe de problèmes d'innocuité détecté (pour l'ensemble des groupes d'âge) pour ce qui est de l'anaphylaxie, de l'ataxie, de la méningo-encéphalite ou du syndrome de Guillain-Barré. (Remarque : *Le syndrome de Guillain-Barré n'a été analysé qu'en regard du risque de SGB avec les vaccins des années précédentes*). *L'examinateur fait remarquer l'importance limitée pour détecter une augmentation des signes de problème chez les enfants : un RR de 1,5 ne pourrait être détecté avec une*	Niveau II-2	Passable

Données sur l'innocuité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
		(syndrome de Guillain-Barré), comparant la saison actuelle aux saisons antérieures. Les périodes témoins et les périodes de risque ont été définies séparément pour chacun des EI, selon les publications. La base de données comprend 8 organismes de gestion des soins dans 7 États américains		*précision de 80 % pour quelque EI que ce soit chez les enfants. La possibilité permettant de détecter même un RR de 2,0 ne se situait que dans les intervalles adéquats pour les crises épileptiques ou les réactions allergiques (qu'on estime de 64 à 96 %), mais elle était aussi faible que 4 % pour les autres EI. Pour la plupart des EI, mais pas pour tous, il était possible de détecter de façon adéquate un RR de 5,0 (maladie de démyélinisation et d'autres troubles nerveux crâniens présentaient toujours une possibilité de détection aussi faible que 22 %).* **Résumé :** En utilisant certains effets indésirables, les auteurs présentent une validation de principe pour une approche analytique pouvant être appliquée rapidement pour la surveillance presque en temps réel de l'innocuité des vaccins antigrippaux. Aucun signe de problème relatif à l'innocuité n'a été détecté avec cette approche, mais il faut mettre en garde contre l'importance limitée de ces analyses particulières pour les enfants.		

Données sur l'innocuité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF *et al.* Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J.* Août 2001. 20(8):733-740.	VTI/VVAI Vaccins des saisons 1986-1987 à 1989-1990 (VTI commercial; VVAI pré-homologation produit en laboratoire); 1 dose seulement VVAI bivalent contre les souches A/H1N1 et A/H3N2 (gouttes intranasales), 1,0 mL (0,5 mL/souche, 10^{6}-$10^{7,6}$ unités formatrices de plages/mL) + virus grippal de type B inactivé; par voie IM VTI (0,5 mL par voie IM) (15 µg d'HA de chaque	Essai randomisé, contrôlé, à double insu Étude originale (Edwards, 1994) menée durant 5 saisons grippales (1985-1990) et comprenant des adultes Cet article présentait une nouvelle analyse de la portion pédiatrique de l'étude originale, excluant également la première année en raison de l'absence de grippe de type A en circulation cette année-là. Les résultats d'innocuité ont également été exclus pour cette année-là. É.-U. (Nashville, Tennessee)	Enfants âgés de 1 à < 16 ans au moment de la vaccination *(données spécifiques aux enfants âgés de 1 à < 6 ans exclues ici)* Sujets immunisés chaque automne durant un maximum de cinq années (mêmes groupes de l'étude originale) $N_{(doses\ du\ VVAI,\ du\ VTI\ ou\ du\ placebo\ administrées\ durant\ cinq\ ans)}$ = 1 809 (1/année/participant) N (enfants) = 791 n (6 à 10 ans) : 302 n (11 à 15 ans) : 218 Les enfants n'ont pas tous participé toutes les années. En moyenne, 25 % d'abandons par année (DNS entre les groupes à l'étude ou les groupes d'âge), remplacés par un recrutement annuel. Groupes de vaccination :	**Résultats évalués :** Réactogénicité aux jours 0-4 après la vaccination : rougeur, induration, fièvre, toux, coryza et mal de gorge, EIG **Résultats/résumé :** – Aucune réaction grave – Le taux global de réaction n'a pas varié notablement entre les vaccinations initiales et les rappels, pour toutes les années de l'étude ou toutes les sous-catégories d'âge. – Les enfants âgés de 11 à 15 ans présentaient un mal de gorge après avoir reçu un VVAI (12,9 %; IC de 95 % : 8,8-18 %) plus fréquemment qu'après avoir reçu d'autres vaccins et ils présentaient une fréquence d'induration au bras plus importante après avoir reçu un VTI (14,2%; 9,6-20 %) qu'après avoir reçu d'autres vaccins. – Le coryza a été la réaction la plus fréquemment signalée, et ce, tant dans le groupe des 6 à 10 ans (17,0 %; 13-22 %) que dans le groupe des 11 à 15 ans (15,8 %; 11-22 %); on a toutefois observé une DNS entre les vaccins.	Niveau 1	Passable

Données sur l'innocuité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	souche) + placebo intranasal Vaccin témoin : monovalent; contenant le virus grippal de type B inactivé; par voie IM + placebo intranasal Souches vaccinales selon les recommandations annuelles (non-concordance durant 2 des 4 années rapportées)		Groupe n (6 à 10 ans) n (11 à 15 ans) Groupe témoin 102 77 VVAI 99 80 VTI 106 62 (N. B. [ci-dessus] : Le total des sujets [791] n'inclut pas cinq enfants du groupe des 6 à 10 ans et un enfant du groupe des 11 à 15 ans, car ces derniers n'ont participé que la première année de l'étude – pas de données pour cette année). Le nombre de receveurs de doses d'un VTI au cours d'une période de 4 ans a été inclus dans l'analyse : n (6 à 10 ans) : 259 n (11 à 15 ans) : 176			
Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J *et al.* Immunogenicity and	VTI (Sanofi-Pasteur)	Étude prospective, ouverte comparant la prise d'une dose à la prise de deux doses	Enfants en bonne santé de 5 à 8 ans n'ayant jamais reçu de vaccin, membres d'une organisation de soins de santé (qui tient un registre de vaccination) depuis la naissance.	**Résultats évalués :** Secondaires – Profil d'innocuité/de réactogénicité après une dose et après deux doses (fiche journalière de 5 jours comprenant les réactions locales et la fièvre sollicitées).	Niveau II-1	Passable

Données sur l'innocuité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naive 5-8-year-old children. *J Infect Dis.* 2006;194:1032-1039	Formulation de 2004-2005 Tous les enfants ont reçu deux doses de 0,5 mL d'un VTI à intervalle de 4 semaines	chez chacun des patients Seattle, É.-U.	Cohorte d'innocuité : N = 232 5-6 ans : n = 107 7-8 ans : n = 125	**Résultats :** Les cas de fièvre ont été rares (< 1 % de tous les enfants). La douleur au point d'injection était la réaction la plus courante. DNS au chapitre de la proportion des enfants présentant de la rougeur, de l'enflure, de la fièvre ou des démangeaisons après 1 dose *vs* après 2 doses. Douleur significativement plus importante au point d'injection lors de la 2e dose (71 % des enfants) *vs* lors de la 1re dose (59 % des enfants). Douleur modérée – $p = 0,002$; douleur intense – $p = 0,001$ Douleur accrue principalement observée dans les sous-groupes d'enfants plus âgés (tendance non significative de douleur accrue chez les enfants de 5 à 6 ans; douleur significativement plus modérée et grave après la dose 2 chez les enfants de 7 à 8 ans). Aucun enfant n'a signalé quelque douleur que ce soit au-delà de 3 jours après la vaccination. **Résumé :** Les auteurs font remarquer une incidence relativement élevée de douleur au point d'injection dans le cadre de cette étude, mais la vaccination globale a été bien tolérée dans les sous-ensembles d'âge et après les deux doses.		
Rowhani-Rahbar A, Klein NP, Lewis N *et al.* Immunization and	VTI	Étude rétrospective axée sur des cas	L'ensemble des cas de paralysie de Bell (PB) de 2001 à 2006, < 18 ans et membres du régime d'assurance. maladie KP pendant au moins 1 an	**Résultats évalués :** RC de la vaccination observée *vs* la vaccination prévue dans les cas de PB au cours de la période de risque précisée et plausible sur le plan biologique aux fins d'une association avec la survenue ultérieure de la PB.	Niveau II-2	Médiocre

Données sur l'innocuité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
bell's palsy in children: A case-centered analysis. *Am J Epidemiol.* 2012;175:878-885.	Formulations potentielles de 2000-2001, 2001-2002, 2002-2003, 2003-2004, 2004-2005 et/ou 2005-2006, mais les données sur les cas ne sont pas fournies sur une base annuelle durant cette période	Nouveau modèle d'analyse comparant la période de vaccination (en fonction du délai précédant la survenue de la paralysie de Bell) au taux prévu de vaccination durant cette période. Source des données : bases de données du régime d'assurance maladie Kaiser Permanente (KP), Californie du Nord É.-U.	avant la survenue de la PB et vaccination par un VTI reçu moins de 1 an précédant la survenue de la PB *(les vaccins non antigrippaux ne sont pas pris en compte dans ce tableau)*. Les cas de PB qui correspondaient à la définition ci-dessus mais qui avaient également des antécédents de PB avant janvier 2001 ont été exclus. *(C'est dire qu'on n'étudie pas le potentiel de la vaccination de provoquer la PB chez les membres prédisposés de la population; les enfants à risque n'ont pas été sélectionnés)* Les cas de la base de données de l'intervalle d'âge au fil du temps : n = 977 – Exclusion en raison d'une PB antérieure : n = 34 – Cas rejetés à la suite d'un examen par un arbitre, n = 119 – Exclusion de l'ensemble d'analyse en raison du fait qu'aucun vaccin, de quelque type qu'il soit, n'a été reçu durant une période d'un an avant la	Prévue = Probabilité d'avoir [un cas plus celui d'autres enfants appariés] été vacciné durant la période lorsque le cas particulier a été vacciné (appariement en fonction de l'âge, du sexe et de l'administration du même vaccin durant l'année précédant la survenue de la PB). **Résultats :** Période de risque 1: 1-14 jours après la vaccination Cas dans l'intervalle de risque : n = 2 Cas en dehors de l'intervalle de risque : n = 21 RC de 1,0 (IC de 95 % : 0,2-5,0) Période de risque 2 : 1-28 jours après la vaccination Cas dans l'intervalle de risque : n = 3 Cas en dehors de l'intervalle de risque : n = 24 RC de 0,70 (IC de 95 % : 0,2-2,8) Période de risque 3 : 29-56 jours après la vaccination Cas dans l'intervalle de risque : n = 5 Cas en dehors de l'intervalle de risque : n = 21 RC de 0,70 (IC de 95 % : 0,3-4,8)		

Données sur l'innocuité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
			survenue de la PB, n = 589 – L'arbitre a classé les autres 233 cas restants comme des cas définitifs (26,2 %) et des cas probables (73,8 %). Tous ont été inclus dans le modèle d'analyse. **Cas de sujets vaccinés par un VTI :** n = 43 (7 %) *(Les données liées au receveur d'autres vaccins [non-VTI] ont été omises ici.)* – L'analyse de données comprend seulement 27 (63 %) receveurs d'un VTI. Aucune information n'a été révélée quant à l'administration potentielle de plus d'un type de vaccin pour le même cas.	*L'examinateur fait remarquer que les données de 16 (34 %) receveurs d'un VTI manquent dans l'analyse; ces cas ont présumément été considérés comme « non informatifs » (donc non pris en compte dans le modèle lorsque l'ensemble des enfants appariés avaient été vaccinés au cours de la même période que celle du cas).* **Résumé :** Les auteurs concluent qu'il n'existe aucune donnée sur le risque accru de survenue de la paralysie de Bell à la suite de la vaccination par un VTI. *– L'examinateur fait remarquer le faible nombre de cas exposés ainsi que l'importance des intervalles de confiance, et met en doute la validité de l'interprétation du manque d'importance des différences non significatives comme une tendance indiquant un risque réduit.* *– L'examinateur met en cause la validité du modèle pour évaluer quelque risque que ce soit relativement au VTI, étant donné l'hypothèse sous-jacente du moment aléatoire de l'administration du vaccin (comparativement à l'administration saisonnière réelle déterminée non aléatoirement au cours d'une période de courte durée au sein d'une région géographique et d'une organisation de soins de santé; biais probables tant des groupes « observés » que des groupes « prévus » à l'égard de la nullité du fait d'être vacciné durant la même période. Les données exclues (à hauteur de 34 %) décrites ci-dessus reflètent également cela, ce qui souligne le biais de sélection du modèle.*		

Données sur l'innocuité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Schmidt-Ott R, Schwarz T, Haase R, Sander H, Walther U, Fourneau M, Htun-Myint L, Saenger R et Schuster V. Immunogenicity and reactogenicity of a trivalent influenza split vaccine in previously unvaccinated children aged 6-9 and 10-13 years. *Vaccine*. 2007;26:32-40.	VTI Influsplit/Fluarix, GSK 0,5 mL par voie IM, une seule dose pour les 10 à 13 ans, deux doses à intervalle de 28 jours pour les 6 à 9 ans	Essai clinique prospectif, ouvert, de phase IV Saison grippale 2005-2006 Mené dans 18 centres En Allemagne	Enfants âgés de 6 à 13 ans, en bonne santé ou atteints d'une maladie chronique sous-jacente. L'ensemble des sujets n'avait jamais reçu un vaccin contre la grippe et n'avait jamais présenté un cas de grippe confirmée en laboratoire Cohorte d'innocuité : n (6-9 ans) = 110 n (10-13 ans) = 114	**Résultats évalués:** Incidence, type, gravité des symptômes locaux et généraux, ainsi qu'EIG. Sollicités : 3 jours; non sollicités : 30 jours; EIG : durée de l'étude **Résultats :** – La douleur au point d'injection a été le symptôme le plus couramment signalé dans les deux groupes. – Les symptômes locaux les plus sollicités étaient d'intensité légère dans les deux groupes. – Les maux de tête ont été les effets indésirables généraux sollicités les plus couramment signalés dans les deux groupes. – L'incidence des symptômes locaux et généraux sollicités et non sollicités après la 2e dose étaient légèrement, mais pas significativement, plus élevée qu'après la 1re dose. – 3 EIG non mortels qui sont tous disparus et qui ont tous été considérés comme non liés au vaccin. **Résumé** : Fluarix (formulation de 2005-2006) semblait être bien toléré et sûr pour les enfants de 6 à 13 ans dans le cadre de cet essai multicentrique de pharmacovigilance mené en Allemagne.	Niveau II-2	Passable

Données sur l'innocuité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Skowronski DM, De Serres G, Crowcroft N *et al.* Association between the 2008-09 seasonal influenza vaccine and pandemic H1N1 illness during Spring-Summer 2009: four observational studies from Canada. *PLoS Med.* 2010; 7(4) e1000258: 1-15.	VTI (principalement Fluviral [fabriqué par GSK], Vaxigrip y compris) Accent mis sur la vaccination de 2008-2009, mais certaines sous-analyses concernent l'admin. d'un VTI au cours des 5 années précédentes Statut vaccinal déclaré par les sujets	Quatre études observationnelles séparées, toutes menées entre le printemps et l'été 2009 (quelques mois après la période d'éclosion de la grippe saisonnière) au Canada. 1) Études cas-témoins avec tests négatifs (dans un réseau sentinelle : Québec, Ontario, Colombie-Britannique et Alberta) 2) Population de l'étude de cas-témoins (au Québec; notamment : cas communautaires, cas hospitalisés, témoins communautaires randomisés)	Canadiens (tous âges), y compris ceux qui sont atteints d'affections chroniques sous-jacentes (environ 10 %) 1 226 cas de H1N1 pandémique confirmés en laboratoire et 1 505 témoins pour l'ensemble des 4 études **Enfants de 5 à 18 ans :** *(Le pourcentage indique un dénominateur pour les patients de tous âges dans la même catégorie)* *1) Étude sentinelle* 5-8 ans : nombre de cas non déclaré, regroupement avec de jeunes enfants à partir de l'âge de 1 an. 9-19 ans : Cas, n = 59 (41 %) Témoins, n = 66 (12 %) Sujets vaccinés : seulement 13 cas (22 %) et 9 témoins (6 %) avaient été vaccinés	**Résultats évalués** : Effet d'une vaccination antérieure par un VTI sur le risque de pandémie H1N1 au printemps 2009. Maladie confirmée par RT-PCR (Colombie-Britannique, Québec, Ontario) ou un test viral respiratoire Luminex (Alberta). Résultat mesuré : RC pour les cas de H1N1 confirmés en laboratoire et nécessitant des soins médicaux chez les personnes ayant reçu un VTI *vs* celles qui n'en ont pas reçu. **Résultats** :*(Remarque : Les études présentent divers RC ajustés en fonction de différents facteurs de confusion; un seul – le plus pertinent pour les sujets de l'examen actuel – est indiqué ici. Aucune des études ne présentait un RC stratifié en fonction des regroupements d'âge d'enfants, en particulier).* *1) Étude sentinelle* RC = 2,23 (IC de 95 % : 1,31-3,79) Calculé dans le sous-groupe de sujets < 50 ans, ajustement complet en fonction de l'âge, des affections chroniques (oui/non), de la province, du temps écoulé depuis l'apparition du SG (≤ 4 jours/> 4 jours) *Il est à noter que les adultes étaient prédominants dans la population de l'étude, les sujets âgés de 9 à 19 ans représentant seulement 20 % de la population totale de l'étude ou 25 % de la population < 50 ans, peu de sujets vaccinés faisant partie de ce groupe; il faut faire preuve de prudence* *lorsqu'on interprète les résultats relativement aux sujets de 5 à 18 ans.*	Niveau II-2	Passable

Données sur l'innocuité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
		3) Études cas-témoins avec tests négatifs (en Ontario; notamment : cas communautaires, cas hospitalisés, témoins présentant un SG dont les résultats de dépistage étaient négatifs) 4) Cohorte prospective, étude sur la transmission dans les ménages (ville de Québec)	*2) Étude cas-témoins menée au Québec* <u>5-19 ans</u> : nombre de sujets vaccinés non déclarés pour ce groupe d'âge Cas communautaires : n = 158 (41 %) Cas hospitalisés : n = 73 (27 %) Témoins communautaires : n = 201 (33 %) *3) Étude cas-témoins avec tests négatifs menée en Ontario* <u>5-19 ans</u> : nombre de sujets vaccinés non déclarés Cas communautaires : n = 134 (54 %) Cas hospitalisés : n = 57 (42 %) Témoins avec tests négatifs : n = 72 (24 %) *4) Étude sur la transmission dans les ménages* <u>< 18 ans</u> Seulement 8 sujets vaccinés ont été inclus	*2) Étude cas-témoins menée au Québec* Cas communautaires, RC = 2,48 (1,80-3,42) Cas hospitalisés, RC = 2,16 (1,85-3,30) Ajustement complet en fonction de l'âge, des affections chroniques, du sexe, du statut de travailleurs de la santé *3) Étude cas-témoins avec tests négatifs menée en Ontario* Cas communautaires, RC =1,95 (1,27-2,99) Cas hospitalisés, RC =1,19 (0,61-2,32) Restrictions des tests à ≤ 4 jours après l'apparition du SG, RC =2,37 (1,22-4,60) Ajustement complet en fonction de l'âge, des affections chroniques, du sexe, du statut de travailleurs de la santé *4) Étude sur la transmission dans les ménages* Aucun risque accru pour les enfants (contrairement aux résultats des adultes), mais le nombre (n = 8) est insuffisant pour tirer des conclusions **Résumés** : Quatre études observationnelles ont chacune confirmé une association entre l'administration antérieure d'un VTI au Canada et un risque accru de grippe pandémique causée pas la souche H1N1 qui nécessite des soins médicaux. Un biais ou un facteur de confusion ne peut être exclu.		

Données sur l'innocuité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Tregnaghi MW, Stamboulian D, Carina Vanadia P *et al.* Immunogenicity, safety, and tolerability of two trivalent subunit inactivated influenza vaccines: A phase III, observer-blind, randomized, controlled multicenter study. *Viral Immunol.* 2012;25:216-225.	VTI Comparaison de deux vaccins de Sanofi Pasteur Vaccins à l'étude : Agrippal (semble comparable à Agriflu, homologué au Canada) Vaccin comparateur : Fluvirin (semble comparable à Fluzone, homologué au Canada) Une dose (9-17 ans) ou deux doses à intervalle de 4 semaines pour les 3 à 8 ans, 15 µg de chacune des souches par dose	Essai de phase III, à l'insu de l'observateur, randomisé, contrôlé et multicentrique Mené d'avr. à déc. 2007. Les auteurs font remarquer que l'apparition de la saison grippale a chevauché la période d'inscription et pourrait ainsi avoir causé une certaine confusion. Argentine NCT 00464672	N = 1 893 sujets en bonne santé âgés de 3 à 64 ans : 3-8 ans : n = 601 9-17 ans : n = 600 Randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir le vaccin à l'étude ou le vaccin comparateur, respectivement L'ensemble des enfants de 3 à 8 ans n'avait jamais reçu de vaccin; âge de 5,5 ± 1,7 an et de 5,4 ± 1,7 an (âge moyen ± ÉT pour chacun des groupes de vaccin) 9-17 ans, 12,8 ± 2,6 ans et 12,7 ± 2,6 ans (âge moyen ± ÉT pour chacun des groupes de vaccin) Distribution équivalente entre les groupes pour ce qui est du statut vaccinal antérieur, du sexe, de la race, de la taille, du poids	**Résultats évalués :** Innocuité – Réactions locales et systémiques sollicitées (7 jours) et EI non sollicités (22 jours pour les 9 à 17 ans, 50 jours pour les 3 à 8 ans). Appel de suivi après 6 mois dans les cas d'EIG et d'autres EI. **Résultats :** EI La majorité des EI étaient d'intensité légère à modérée et sont disparus en quelques jours. Pourcentage de sujets déclarant des EI sollicités (vaccin à l'étude//vaccin comparateur) : Locaux, 9-17 ans : 34 %//31 % Locaux, 3-8 ans : dose 1 : 23 %//28 % Locaux, 3-8 ans : dose 2 : 17 %//20 % Systémiques, 9-17 ans : 23 %//25 % Systémiques, 3-8 ans : dose 1 : 16 %//19 % Systémiques, 3-8 ans : dose 2 : 10 %//11 % Réaction locale la plus courante : douleur au point d'injection (17-20 % chez les 3-8 ans, 29 % chez les 9-17 ans)	Niveau I	Passable

Données sur l'innocuité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				La réaction systémique la plus fréquente a été le mal de tête : (7-9 % chez les 3-8 ans, 11-13 % chez les 9-17 ans) Aucune déclaration de fièvre grave Les EI non sollicités mais potentiellement liés étaient peu courants (1 % chez les 9-17 ans, < 1 % chez les 3-8 ans), d'intensité légère à modérée et disparaissaient avant la fin de l'étude. 6 mois plus tard, appel de suivi concernant les EI : 1 % chez les 9-17 ans, 1-2 % chez les 3-8 ans EIG pour toute la durée de l'étude – Aucun décès ou EI n'a entraîné l'abandon de l'étude par un sujet – 4 EIG survenus chez les 9-17 ans avec le vaccin à l'étude (aucune description fournie), dont tous ont été considérés comme non liés au vaccin par les chercheurs – 9 EIG sont survenus chez les 3-8 ans (6 avec le vaccin à l'étude/3 avec le vaccin comparateur; aucune description fournie), dont tous ont été considérés comme non liés au vaccin par les chercheurs **Résumé :** Les deux vaccins ont semblé être sûrs et bien tolérés. Cependant, seule la portion de l'étude portant sur l'immunogénicité (et non sur l'innocuité) a contribué à la pertinence de la méthodologie; par conséquent, il est incertain		

Données sur l'innocuité des VTI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				que l'étude soit capable de détecter des effets indésirables rares dans des groupes d'âge spécifiques.		

Tableau 6. Innocuité des VVAI

Données sur l'innocuité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
Bergen R, Black S, Shinefield H *et al.* Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(2):138-44	VVAI La formulation congelée (qu'on appelle « VAF-T » dans cette étude) 0,25 mL par narine (10^7 $DICT_{50}$ par souche) 1 ou 2 doses, selon l'âge (2e dose, de 28 à 42 jours après la 1re dose)	Essai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo AV019 – Étude pré-homologation 2000 Étaient exclus les sujets ayant reçu un VTI en 2000 ou toute forme de virus vivant dans le mois précédent l'étude ou un vaccin inactivé dans les 2 semaines précédant l'étude.	Enfants en bonne santé âgés de 12 mois à 17 ans N = 9 689 Enfants âgés de 1 à 8 ans n_{VAI-T} = 3 769 $n_{placebo}$ = 1 868 (sous-catégorie non décrite de sujets âgés de 5 à 8 ans) Sujets âgés de 9 à 17 ans n_{VAI-T} = 2 704 $n_{placebo}$ = 1 348	**Résultats évalués :** Les EIM et les EIG ont fait l'objet d'un suivi pendant 42 jours après la vaccination. Catégories diagnostiques précisées au préalable : incidents aigus touchant les voies respiratoires, infections bactériennes systémiques, incidents aigus touchant le tractus gastro-intestinal, incidents rares. Les EI ont été recueillis à la clinique, dans les services d'urgence et les hôpitaux. **Résultats :** *(ont été exclus les résultats spécifiques des enfants de moins de 5 ans)* L'évaluation de l'ensemble des groupes et contextes a permis de constater qu'aucune des 4 catégories diagnostiques précisées au préalable n'était associée au vaccin. Le taux d'utilisation des soins de santé est comparable d'un groupe à l'autre. La répartition du taux d'EIG, de 0,2 %, était égale entre les sujets recevant un vaccin et ceux recevant un placebo. Aucun EIG n'a été considéré comme lié au vaccin Les analyses statistiques ont inclus > 1 500 comparaisons différentes sans correction de plusieurs comparaisons. Des EIM statistiquement significatifs chez les 9 à 17 ans n'ont été observés que lorsque l'analyse de différents contextes	Niveau I	Bonne

Données sur l'innocuité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				médicaux a été réalisée : Taux pour 1 000 mois-personnes (VVAI/placebo) En contexte de service d'urgence seulement Incidents aigus touchant les voies respiratoires : 2,66/0 Incidents aigus touchant le tractus gastro-intestinal : 2,66/0 Douleur abdominale : 1,86/0 En contexte clinique seulement Adénite/adénopathie : 2,13/0 Infection urinaire : 3,98/0,53		
Block SL, Yogev R, Hayden FG *et al.* Shedding and immunogenicity of live attenuated influenza vaccine virus in subjects 5-49 years of age. *Vaccine*. 2008;26(38):4940-6	VVAI FluMist Formulation congelée recommandée pour la saison antérieure (2003-2004) administrée en dehors de la saison grippale 0,25 mL par	Essai clinique de phase IV, ouvert, multicentrique 2004-2005 11 centres, É.-U.	N = 344 enfants et adultes en bonne santé 3 cohortes d'âge (5-8, 9-17, 18-49 ans) n 5-8 = 102 n 9-17 = 126 n 18-49 = 115 (*Les résultats des adultes ont été omis*)	**Résultats évalués :** Excrétion virale du vaccin vivant dans les échantillons d'écouvillonnage nasal, réactogénicité et EI jusqu'à 8 jours après la vaccination. Les EIG et les nouvelles affections significatives ont fait l'objet d'un suivi pendant une période pouvant aller jusqu'à 6 mois après la vaccination. **Résultats :** *Excrétion* : 44 % des sujets âgés de 5 à 8 ans ont excrété le virus de leur vaccin vivant 27% des sujets âgés de 9 à 17 ans ont excrété le virus de leur	Niveau II-2	Passable

Données sur l'innocuité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	narine (10^7 $DICT_{50}$) Dose unique		Moyenne d'âge (ÉT) Cohorte des 5 à 8 ans : 6,7 (1,1) Cohorte des 9 à 17 ans : 12,8 (2,6)	vaccin vivant – L'excrétion survient aux jours 1 à 11 et est maximale au jour 2 suivant la vaccination dans les deux groupes. – Le titre moyen de l'excrétion virale pour l'ensemble des groupes d'âge a été de < 3 log_{10} $DICT_{50}$/mL, le titre le plus important ayant été de 4,95 log_{10} $DICT_{50}$/mL chez les 5 à 8 ans; les titres diminuent en proportion à l'avancement en âge. – Le titre viral était maximal aux jours 2 à 3 et a chuté à un niveau trop faible pour être détecté au jour 6 chez les 9 à 17 ans et au jour 10 chez les 5 à 8 ans. – L'incidence de l'excrétion de certaines souches est liée à la séronégativité, la probabilité d'excrétion étant plus élevée chez les sujets séronégatifs. *Innocuité :* En général, les VVAI étaient sûrs et bien tolérés. <u>Taux d'effets chez les 5-8 ans et les 9-17 ans, respectivement</u> : – ER aux jours 1-10 : 58,8 %; 59,8% L'écoulement nasal et la congestion étaient les plus courants, suivis du mal de tête. La fièvre de grade inférieur était plus courante chez les enfants de 5 à 8 ans que chez les enfants plus âgés. – EI, 0-28 jours :		

Données sur l'innocuité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				Douleur dans le haut de l'abdomen (10,8 %, 3,9 %) Épistaxis (5,9 %; 3,1 %) Chez 7 sujets, ceux-ci ont été considérés comme potentiellement liés aux vaccins – 1 EIG survenu 61 jours après le vaccin a été considéré comme non lié – 9 nouvelles affections significatives survenues > 4 mois après la vaccination ont été considérées comme non liées		
Block SL, Reisinger KS, Hultquist M *et al.* Comparative immunogenicities of frozen and refrigerated formulations of live attenuated influenza vaccine in healthy subjects del. *Antimicrobial Agents Chemother*. 2007;51:4001-4008.	VVAI, version congelée *vs* réfrigérée *(qu'on appelle « VAF-T » dans ce document, mais désigné par le terme VVAI dans de nombreuses autres sources)* Les deux produits sont fabriqués par MedImmune.	Essai prospectif de phase III, randomisé, à double insu, multicentrique Étude menée en dehors des saisons grippales (entre les saisons 2003-2004 et 2004-2005) Menée dans 26 centres aux É.-U.	Sujets en bonne santé âgés de 5 à 49 ans n (5-8 ans) = 376 n (9-49 ans) = 566 Pop. ITT = 942 Les résultats ont été évalués pour 88 % des enfants de 5 à 8 ans inscrits et pour 96 % des personnes âgées de 9 à 49 ans (nombre total =878) : 5-8 ans, VAF-T : n = 164 VVAI, n = 168	**Résultats évalués :** La réactogénicité (effets prédéfinis, ER) et les effets indésirables (EI) ont tous deux faits l'objet d'un suivi 28 jours après la vaccination. Les EIG et les nouvelles affections significatives ont été surveillés jusqu'à la fin de l'étude (environ 6 mois) **Résultats :** *ER* – L'écoulement nasal et la congestion étaient les ER les plus fréquents dans chacun des groupes, touchant de 29,3 à 50,2 % des sujets par groupe, suivis du mal de tête chez les sujets âgés de 9 à 49 ans (34,1-43,8 %) ou de la toux chez les enfants âgés de 5 à 8 ans (22,2-27,4 %). Globalement, pour 616 et 636 doses de VAF-T ou de VVAI, respectivement, le Tableau 4 montre que 433 (70,3 %) *vs*	Niveau 1	Passable Or, une suggestion est faite concernant l'augmentation du taux d'effets prédéfinis à l'aide de la formulation maintenant approuvée au Canada, mais cela n'est ni clairement

Données sur l'innocuité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	2 doses à intervalle de 46 à 60 jours (5 à 8 ans) ou 1 dose (9 ans et plus). 0,25 mL par narine (version congelée) ou 0,1 mL par narine (version réfrigérée). Chacune des doses contenait env 10^7 UFF pour chacune des souches		9-49 ans, VAF-T, n = 275 VVAI, n = 271 (Les statistiques descriptives du groupe de 9 à 49 ans donnent à penser que plus de 25 %, mais moins de 50 %, du groupe était âgé de 9 à 18 ans) Remarque : Un nombre non précisé de sujets formant partie de groupes d'étude non précisés ont probablement reçu un deuxième vaccin (2004-2005) de type non précisé (VTI/VVAI) durant l'étude, car les auteurs les ont offerts à l'ensemble des sujets ultérieurs, en vue d'étudier les vaccins (dont l'administration s'est poursuivie jusqu'en nov. 2004) et avant l'apparition de la saison grippale 2004-2005. Les aspects temporels, l'adoption, etc., ne sont pas décrits ni expliqués dans le cadre de l'analyse. Un facteur de confusion potentielle, mais l'article n'aborde ni ne clarifie ce point.	374 (58,8 %) des personnes ayant reçu une dose ont signalé au moins un ER. *(Remarque – D'après les calculs de l'examinateur; les auteurs ne signalent pas l'ensemble des effets ou les taux d'effets les plus élevés [11,5 %] de la formulation réfrigérée de VAF-T, ou encore, ils ne les analysent pas sur le plan statistique, se contentant de déclarer que l'incidence globale est « légèrement plus élevée » [section des résultats] ou qu'elle était « équivalente » [dans l'analyse]).* – Chacun des groupes d'âge a présenté un pourcentage d'individus signalant la survenue de tout ER avec la formulation réfrigérée de VAF-T plus élevé qu'avec la formulation congelée de VVAI, bien que la signification sur la base des groupes ($p < 0,05$) n'a été atteinte que chez les 5 à 8 ans qui recevaient la dose 2 : 5-8 ans, dose 1 : 69,2 *vs* 60,3 % 5-8 ans, dose 2 : 57,1 *vs* 43,7 % 9-49 ans : 73,9 *vs* 66,7 % – Plusieurs ER particuliers ont été significativement plus élevés sur le plan statistique avec un VAF-T qu'avec un VVAI (y compris la fièvre, l'écoulement nasal ou la congestion, le mal de gorge, la douleur musculaire et les frissons chez les 5 à 8 ans qui ont reçu une 2e dose, et que le mal de tête chez les 9 à 49 ans); aucun ER n'a été significativement plus élevé avec un VVAI qu'avec un VAF-T.		représenté ni statistiquement analysé et semble négligé; de plus, la validité externe des données chez les 9 à 18 ans a été altérée en raison du regroupement avec les adultes.

Données sur l'innocuité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				L'examinateur fait remarquer que parmi les 14 comparaisons effectuées entre les vaccins par groupe, la fréquence d'une estimation ponctuelle plus élevée de l'incidence au chapitre des ER chez les sujets recevant un VAF-T par rapport à ceux recevant un VVAI a été de 14/14 et de 13/14 pour la 2e dose chez les 5 à 8 ans et les 9 à 49 ans, respectivement. Seuls les 5 à 8 ans recevant une première dose semblaient être répartis aléatoirement entre les formulations de vaccin (7/14). – Nonobstant les données du Tableau 4 et les observations faites ci-dessus, les auteurs résument leurs observations sur la réactogénicité en les disant comparables et à moins de 5 % de différence avec les autres types de virus. *EI* – Mis à part les ER, les EI étaient peu fréquents (tous < 5 %) et comparables entre les groupes de traitement. *EIG* – 2 effets (dont seulement 1 a touché un enfant) qu'on a considérés comme non liés au vaccin. *Nouvelles affections significatives* – 4 nouvelles affections significatives dans le groupe des 5 à 8 ans (3 avec un VAF-T, 1 avec un VVAI) – 5 nouvelles affections significatives chez les 9 à 49 ans (touchant 4 sujets, tous du groupe recevant un VAF-T)		
King JC, Jr., Stoddard JJ, Gaglani MJ *et al.* Effectiveness of school-based	VVAI : FluMist (MedImmune) Formulation de 2004-2005	Essai multicentrique, non randomisé, contrôlé, mené auprès d'une cohorte prospective avec	**Sujets vaccinés :** Enfants de 5 à 14 ans, consentants, en bonne santé, qui fréquentent les écoles d'intervention. Couverture du VVAI dans le cadre de	**Résultats évalués :** Rapports sur l'innocuité avant *vs* après la vaccination. EIG, hospitalisation après la vaccination. **Résultats :**	Niveau II-1	Passable

Données sur l'innocuité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
influenza vaccination. *NEJM*. 2006;355:2523-2532.	Le principal virus en circulation a été dérivé de souches vaccinales Une dose ou, pour les enfants < 9 ans n'ayant jamais été vaccinés, une 2e dose de 6 à 10 semaines après la première dose NCT00192218	grappes. Saison grippale 2004-2005 Les résultats relatifs à l'innocuité correspondaient exclusivement aux sujets vaccinés. Sources des données – Entrevue avec parents au moment de la vaccination (7 jours précédant la vaccination) et 7 jours après la vaccination; – Déclaration d'EIG par les parents pendant une période maximale de 42 jours 4 États américains	l'étude : 47 % des 5 840 élèves (n = 2 745 sujets retenus pour l'analyse de l'innocuité). Âge moyen = 7,9 ans (couverture avec 2 doses atteinte dans 95 % des cas, s'il y a lieu)	– Légère augmentation des symptômes grippaux chez les sujets vaccinés après *vs* avant la vaccination. – Aucun cas d'hospitalisation chez les sujets vaccinés (signalés jusqu'à 7 jours après la vaccination) – 4 EIG (signalés jusqu'à 42 jours après la vaccination), dont 3 ont été considérés comme non liés ou probablement non liés au vaccin, 1 potentiellement lié (respiration sifflante, bronchospasme), mais tous sont disparus sans hospitalisation.		
Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF *et al.* Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the	VTI/VVAI Vaccins des saisons 1986-1987 à 1989-1990 (VTI commercial; VVAI pré-homologation	Essai randomisé, contrôlé, à double insu Étude originale (Edwards, 1994) menée durant 5 saisons grippales (1985-1990) et	Enfants âgés de 1 à < 16 ans au moment de la vaccination *(données spécifiques des enfants âgés de 1 à < 6 ans exclues ici)* Sujets immunisés chaque automne durant un maximum de cinq années (mêmes groupes de l'étude originale)	**Résultats évalués :** Réactogénicité aux jours 0-4 après la vaccination : rougeur, induration, fièvre, toux, coryza et mal de gorge, EIG **Résultats :** – Aucune réaction grave – Le taux global de réaction n'a pas varié notablement entre les vaccinations initiales et les rappels, pour toutes les années	Niveau 1	Passable

Données sur l'innocuité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J.* Août 2001. 20(8):733-740.	produit en laboratoire) 1 dose seulement VVAI bivalent contre les souches A/H1N1 et A/H3N2 (gouttes intranasales), 1,0 mL (0,5 mL/souche, 10^{6}-$10^{7,5}$ unités formatrices de plages/mL) + virus grippal de type B inactivé; par voie IM VTI (0,5 mL par voie IM) (15 µg d'HA de chaque souche) + placebo intranasal Vaccin témoin : monovalent; contenant le virus grippal de type B inactivé; par	comprenant des adultes. Cet article présentait une nouvelle analyse de la portion pédiatrique de l'étude originale, excluant également la première année en raison de l'absence de grippe de type A en circulation cette année-là. Les résultats d'innocuité ont également été exclus pour cette année-là. É.-U. (Nashville, Tennessee)	$N_{(doses\ du\ VVAI,\ du\ VTI\ ou\ du\ vaccin\ témoin\ administrées\ durant\ cinq\ ans)}$ = 1 809 (1/année/participant) N (enfants) = 791 n (6 à 10 ans) : 302 n (11 à 15 ans) : 218 Les enfants n'ont pas tous participé toutes les années. En moyenne, 25 % d'abandons par année (DNS entre les groupes à l'étude ou les groupes d'âge), remplacés par un recrutement annuel. Groupes de vaccination : Groupe n (6 à 10 ans) n (11 à 15 ans) Groupe témoin 102 77 VVAI 99 80 VTI 106 62 Les doses de VVAI au cours d'une période de 4 ans ont été incluses dans l'analyse :	de l'étude ou toutes les sous-catégories d'âge. – Les enfants âgés de 11 à 15 ans présentaient un mal de gorge après avoir reçu un VVAI (12,9 %; IC de 95 % : 8,8-18 %) plus fréquemment qu'après avoir reçu d'autres vaccins, et ils présentaient une fréquence d'induration au bras plus importante après avoir reçu un VTI (14,2%; 9,6-20 %) qu'après avoir reçu d'autres vaccins. – Le coryza a été la réaction la plus fréquemment signalée, et ce, tant dans le groupe des 6 à 10 ans (17,0 %; 13-22 %) que dans le groupe des 11 à 15 ans (15,8 %; 11-22 %); DNS entre les vaccins.		

Données sur l'innocuité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
	voie IM + placebo intranasal		6-10 ans, n = 247 11-15 ans, n = 209			
Baxter R, Toback SL, Sifakis F. A postmarketing evaluation of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children 5 through 17 years of age. *Vaccine*. 2012;30:2989-2998.	VVAI Vaccins des saisons de 2003-2004 à 2007-2008 Une ou deux doses, selon les recommandations en fonction de l'âge	Étude de pharmacovigilance, prospective, observationnelle Comparaison des taux d'effets indésirables par rapport à ceux observés dans 3 groupes non randomisés et contrôlés : 1) au sein de la cohorte (autogestion) 2) témoins non vaccinés 3) témoins vaccinés par un VTI Source de données : données admin. du groupe de soins de santé Kaiser Permanente au	Membres des soins de santé Kaiser Permanente, qui étaient des sujets âgés de 5 à 17 ans et pour qui un VVAI était indiqué (sujets en bonne santé), ont effectivement reçu un VVAI dans le cadre de leurs soins habituels d'octobre 2003 à mars 2008. N = 131 845 enfants, 5-17 ans n = 43 702 sujets vaccinés par un VVAI (ont reçu 53,369 doses) Appariement avec un nombre semblable d'enfants en bonne santé vaccinés par un VTI et non vaccinés Les sujets présentant des affections sous-jacentes à risque élevé ont été exclus. Les auteurs soulignent des différences sous-jacentes pertinentes entre les groupes de comparaison (utilisation de	**Résultats évalués :** Innocuité : Tous les EIM et les EIG sont tirés de cliniques externes, de services d'urgence et de dossiers d'hospitalisation (troubles respiratoires, gastro-intestinaux, asthme/respiration sifflante, infection bactérienne systémique et diagnostics rares liés à la grippe causée par une souche sauvage). Les effets ont fait l'objet d'un suivi pendant 42 jours, à l'exception de l'asthme/la respiration sifflante, qui a fait l'objet d'un suivi pendant 180 jours. Les EIG ont fait l'objet d'un suivi pendant 40 jours après la vaccination (ou plus longtemps s'ils étaient considérés comme potentiellement liés à un VVAI). L'ensemble des hospitalisations et des cas de décès ont fait l'objet d'un suivi pendant 6 mois après la vaccination. **Résultats :** EIM : Les 9 496 comparaisons au chapitre des taux d'incidence d'EIM ont permis d'observer que les sujets vaccinés par un VVAI présentaient 204 EIM significativement plus importants et 168 EIM significativement moins importants que ceux des sujets témoins. 76 % des EIM plus importants l'étaient relativement aux témoins non vaccinés, alors que 75 % de ceux qui étaient moins importants l'étaient relativement aux témoins vaccinés par un VTI. Après un ajustement effectué *a posteriori* en fonction de nombreuses comparaisons, 48 effets sont demeurés significativement différents sur le plan statistique. Aucune	Niveau II-2	Passable

Données sur l'innocuité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
		Colorado, à Hawaii et en Californie, aux É.-U. (soit environ 4 millions de personnes)	soins de santé, état de santé, biais de sélection concernant le vaccin recommandé)	tendance sur le plan des différences de taux d'EIM n'a donné à penser qu'il y avait un signe de problème d'innocuité avec les VVAI. Aucun cas d'anaphylaxie dans les 3 jours suivant la vaccination. Aucune augmentation des effets d'asthme/de respiration sifflante associés avec un VVAI (le taux d'effets était plus faible chez les sujets vaccinés par un VVAI que chez les témoins). Les taux d'EIG étaient comparables entre les groupes de VVAI et les groupes témoins. Les EIG étaient peu courants; seulement 2 ont été considérés comme potentiellement liés à un VVAI : un cas de paralysie de Bell et un cas de crise paroxystique non spécifique.		
Piedra PA, Gaglani MJ, Riggs M *et al.* Live attenuated influenza vaccine, trivalent, is safe in healthy children 18 months to 4 years, 5 to 9 years, and 10 to 18 years of age in a community-based, non-randomized, open-label trial. *Pediatrics*.	VVAI Aviron/(MedImmune) La formulation congelée Vaccins pré-homologation au cours des saisons de 1998-1999 à 2001-2002.	Essai prospectif, pluri-annuel, ouvert, non randomisé 4 ans (de 1998 à 2002) Sources de données : base de données du régime d'ass. maladie SWHP (pour MRAIM et asthme); dossiers d'hôpitaux/de	Sujets en bonne santé âgés de 1,5 à 18 ans, y compris environ 10 % ayant des antécédents de respiration sifflante intermittente ou d'asthme léger L'étude comprenait 18 780 doses administrées à 11 096 enfants. 18 mois-4 ans (4 529 doses) 5-9 ans (7 036 doses) 10-18 ans (7 215 doses)	**Résultats évalués :** EIG suivis pendant 6 semaines après la vaccination (tous sujets, quelque effet que ce soit, sans égard à la cause). Les EIG liés au vaccin ont été suivis pendant toute l'étude. EIG – Aucun EIG autre que respiratoire n'a fait l'objet de suivi. L'utilisation des soins de santé contre l'asthme et les cas de MRAIM* ont fait l'objet d'un suivi. 6 sem. après la vaccination (comme 2 portions séparées et non durant la période de suivi entière). *(*Les auteurs ont défini la probabilité d'utilisation des soins de santé attribuable à une MRAIM à titre de critère d'évaluation de l'innocuité, en estimant le RR des cas de MRAIM avant et après la vaccination, de même qu'en appliquant des ajustements de taux nominaux afin de faire face aux facteurs*	Niveau II-2	Passable L'analyse des EIG est bonne lorsque le nombre d'individus est élevé et qu'il y a plusieurs lots de vaccins. D'autres résultats

Données sur l'innocuité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
2005;116(3):e397 -407.	0,25 mL par narine ($10^{7.5}$ $DICT_{50}$ par souche) Une seule dose, annuellement, sans égard à l'âge ou à la vaccination antérieure.	cliniques et suivi personnel (pour EIG) Temple-Belton, Texas, É.-U.	*Les données sur les EIG comprennent plus de 95 % de ce qui précède, mais pour tous les autres effets étudiés, les auteurs ont omis plus de 50 % des données de l'analyse, de manière non aléatoire. Les données des tableaux tendent à indiquer qu'environ 65 % des sujets recevant près de 54 % des doses ont été omis (soit l'ensemble des non-membres de SWHP).* Voici à quoi ressemblent les données utilisées pour analyser les EI : 1,5-4 ans, n = 1 478 (2 115 doses) 5-9 ans, n = 1 789 (3 171 doses) 10-18 ans, n = 1 735 (3 385 doses) *Les nombres ou les proportions du sous-ensemble de sujets qui avaient des antécédents d'asthme léger ne sont pas décrits.* N = 3 669; les 1,5-18 ans ont participé > 1 an; inclusion dans une analyse pluri-annuelle sur l'innocuité	*de confusion entre les taux de MRAIM et d'asthme par les éclosions de maladie virale dans la collectivité. Le facteur de confusion potentielle lié à l'EV n'est pas abordé.)* **Résultats :** <u>EIG</u> Suivi des EIG dans une proportion > 95 % chez les 11 096 enfants n = 42 EIG sur la période d'étude de 4 ans; aucun EIG n'a été mortel et aucun n'a été considéré comme lié au vaccin Incidence d'EIG lié au VVAI, quantifié de la manière suivante : < 1 dose sur 5 900 <u>Utilisation des soins de santé attribuable à une MRAIM</u> – Aucun risque significatif accru durant les périodes de 0 à 14 jours ou de 15 à 42 jours après la vaccination (*vs* le taux durant la période entre le début de l'étude et la vaccination) pour tous groupes d'âge et toute année donnée. *(Remarque : Un biais de sélection pour les taux élevés avant la vaccination semble suggéré, de la même manière que les auteurs mentionnent que la présence d'une MRAIM motive souvent l'inscription à l'étude, les effets choisis sont ensuite attribués à la période de référence avant la vaccination.)* – Chez les 1,5-18 ans qui retournent plusieurs années, aucune augmentation significative du RR, 0-14 jours après la vaccination		pourraient être entachés de biais et présenter de larges intervalles de confiance.

Données sur l'innocuité des VVAI

DÉTAILS DE L'ÉTUDE					RÉSUMÉ	
Étude	**Vaccin**	**Plan d'étude**	**Participants**	**Résumé des résultats clés (texte ou données)**	**Niveau des données probantes**	**Qualité**
				Utilisation des soins de santé dans les cas d'asthme –Le n^{bre} d'effets ou les taux ne sont pas indiqués. – Aucune augmentation significative sur le plan statistique associée avec les années de revaccination chez les sujets de 5 à 9 ans ou de 10 à 18 ans pour quelque année donnée que ce soit. *(Remarque : Les chiffres ne figurent pas dans les tableaux; la figure montre de larges IC; aucune donnée présentée pour regrouper l'ensemble des années de l'étude n'est présentée).* – Les RR de l'utilisation des soins de santé de 0 à 14 jours après la vaccination *vs* la période précédant la vaccination signalés seulement pour tous les sujets regroupés (c.-à-d. des membres d'un régime d'assurance maladie âgés de 1,5-18 ans] RR (IC de 95 %) 1998-1999 : 0,49 (0,19-1,30) 1999-2000 : 1,25 (0,69-2,27) 2000-2001 : 0,48 (0,22-1,07) 2001-2002 : 1,31 (0,64-2,67)		

Tableau 7. Niveau de données probantes selon la conception de la recherche

I	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais cliniques comparatifs randomisés
II-1	Données probantes provenant d'essais contrôlés sans randomisation.
II-2	Données probantes provenant d'études de cohortes ou d'études analytiques cas-témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou groupe de recherche avec des mesures des résultats cliniques de l'efficacité des vaccins.
II-3	Données probantes obtenues à partir de plusieurs séries chronologiques avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires d'expériences non comparatives (comme les résultats de l'introduction des traitements à la pénicilline dans les années 1940) peuvent également être considérés à titre de données probantes.
III	Opinions d'autorités respectées fondées sur des expériences cliniques, études descriptives et rapports de cas ou rapports de comités d'experts.

Tableau 8. Cote de qualité des preuves (validité interne)

Bonne	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui répond bien à tous les critères relatifs à la conception*.
Passable	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui ne répond pas (ou ne répond pas clairement) à au moins un des critères relatifs à la conception*, mais ne comporte aucune « lacune fatale ».
Médiocre	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui comporte au moins une « lacune fatale » relative à la conception* ou une accumulation de lacunes moins importantes faisant en sorte que les résultats de l'étude sont jugés inadéquats en vue de l'élaboration des recommandations.

* Les critères généraux propres à la méthodologie sont décrits dans l'article de Harris RP, Helfand M, Woolf SH *et al.* « Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process ». *Am J Prev Med* (2001), 20:21-35.

VI. REMERCIEMENTS

†Membres du CCNI : Dr I. Gemmill (président), Dre S. Deeks, Dre B. Henry, Dre D. Kumar, Dre C. Quach-Thanh, Dre M. Salvadori, Dr B. Seifert, Dre N. Sicard, Dre W. Vaudry, Dr R. Warrington.

Anciens membres du CCNI : Dre N. Crowcroft, Dre B. Warshawsky (présidente).

Représentants chargés de la liaison : Dre J. Blake (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), Dr J. Brophy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), Dre J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), Dr M. Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), Dre A. Mawle (Centres for Disease Control and Prevention, É.-U.), Dre D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), Dre A. Pham-Huy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), Mme E. Sartison (Comité canadien d'immunisation).

Anciens représentants chargés de la liaison : Dr A. Corriveau (Conseil des médecins hygiénistes en chef), Dre A. Opavsky (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada), Dre S. Rechner (Collège des médecins de famille du Canada).

Représentants d'office : Dre G. Coleman (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), Dr (LCol) P. Eagan (Ministère de la Défense nationale et les Forces armées canadiennes), Dr D. Garcia (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Santé Canada), Dre B. Law (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], Agence de la santé publique du Canada [ASPC]), Dre E. Taylor (Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada), Dr T. Wong (CIMRI, ASPC), Mme M. St-Laurent (CIMRI, ASPC), Mme G. Charos (CIMRI, ASPC).

Anciens représentants d'office : Dre M. Carew (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Santé Canada), Dre A. Klein (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), Dre B. Raymond (CIMRI, ASPC/Comité canadien d'immunisation).

†Le présent examen documentaire a été rédigée par : Mme L. Cochrane, Mme L. Colas, et approuvée par le CCNI.

Le CCNI tient à souligner la contribution de : Dr O. Baclic, Dre B. Cholin, Dre S. Desai, Dr S. Halperin, Dre J. Langley, Dre A. McGeer et Dr P. Van Buynder.

V RÉFÉRENCES

(1) O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, *et al.* Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics.* 2004;113(3 Pt 1):585-93.

(2) Sebastian R, Skowronski DM, Chong M, *et al.* Age-related trends in the timeliness and prediction of medical visits, hospitalizations and deaths due to pneumonia and influenza, British Columbia, Canada, 1998-2004. *Vaccine.* 2008;26(10):1397-403.

(3) Paget WJ, Balderston C, Casas I, *et al.* Assessing the burden of paediatric influenza in Europe: the European Paediatric Influenza Analysis (EPIA) project. *Eur J Pediatr.* 2010;169(8):997-1008.

(4) Ampofo K, Gesteland PH, Bender J, *et al.* Epidemiology, complications, and cost of hospitalization in children with laboratory-confirmed influenza infection. *Pediatrics.* 2006;118(6):2409-17.

(5) Hite LK, Glezen WP, Demmler GJ, *et al.* Medically attended pediatric influenza during the resurgence of the Victoria lineage of influenza B virus. *Int J Infect Dis.* 2007;11(1):40-7.

(6) Louie JK, Schechter R, Honarmand S, *et al.* Severe pediatric influenza in California, 2003-2005: implications for immunization recommendations. *Pediatrics.* 2006;117(4):e610-8.

(7) Coffin SE, Zaoutis TE, Rosenquist AB, *et al.* Incidence, complications, and risk factors for prolonged stay in children hospitalized with community-acquired influenza. *Pediatrics.* 2007;119(4):740-8.

(8) Moore DL, Vaudry W, Scheifele DW, *et al.* Surveillance for influenza admissions among children hospitalized in Canadian immunization monitoring program active centers, 2003-2004. *Pediatrics.* 2006;118(3):e610-9.

(9) Roberts A, Bitnun A, McGeer A, *et al.* Laboratory-confirmed influenza-associated hospitalizations among children in the metropolitan Toronto and Peel region by active surveillance, 2004-2005. *Can Commun Dis Rep.* 2006;32(18):203-7.

(10) Sakkou Z, Stripeli F, Papadopoulos NG, *et al.* Impact of influenza infection on children's hospital admissions during two seasons in Athens, Greece. *Vaccine.* 2011;29(6):1167-72.

(11) Silvennoinen H, Peltola V, Vainionpaa R, *et al.* Incidence of Influenza-related Hospitalizations in Different Age Groups of Children in Finland A 16-year Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(2):E24-8.

(12) Izurieta HS, Haber P, Wise RP, *et al.* Adverse events reported following live, cold-adapted, intranasal influenza vaccine. *JAMA.* 2005;294(21):2720-5.

(13) Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, *et al.* The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med.* 2000;342(4):225-31.

(14) Bhat N, Wright JG, Broder KR, *et al.* Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med.* 2005;353(24):2559-67.

(15) Skowronski DM, Masaro C, Kwindt TL, *et al.* Estimating vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza using a sentinel physician network: results from the 2005-2006 season of dual A and B vaccine mismatch in Canada. *Vaccine.* 2007;25(15):2842-51.

(16) Skowronski DM, De Serres G, Dickinson J, *et al.* Component-specific effectiveness of trivalent influenza vaccine as monitored through a sentinel surveillance network in Canada, 2006-2007. *J Infect Dis.* 2009;199(2):168-79.

(17)Skowronski DM, de Serres G, Crowcroft NS, *et al.* Association between the 2008-09 seasonal influenza vaccine and pandemic H1N1 illness during spring-summer 2009: Four observational studies from Canada. *PLoS Medicine.* 2010;7(4).

(18)Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, *et al.* A Sentinel Platform to Evaluate Influenza Vaccine Effectiveness and New Variant Circulation, Canada 2010-2011 Season. *Clinical Infectious Diseases.* 2012;55(3):332-42.

(19)Janjua NZ, Skowronski DM, De Serres G, *et al.* Estimates of influenza vaccine effectiveness for 2007-2008 from Canada's sentinel surveillance system: cross-protection against major and minor variants. *J Infect Dis.* 2012;205(12):1858-68.

(20)Loeb M, Russell ML, Moss L, *et al.* Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA.* 2010;303(10):943-50.

(21)Kelly H, Carville K, Grant K, *et al.* Estimation of influenza vaccine effectiveness from routine surveillance data. *PLoS ONE.* 2009;4(3):e5079.

(22)Cowling BJ, Fang VJ, Nishiura H, *et al.* Increased Risk of Noninfluenza Respiratory Virus Infections Associated With Receipt of Inactivated Influenza Vaccine. *Clinical Infectious Diseases.* 2012;54(12):1778-83.

(23)Cowling BJ, Ng S, Ma ES, *et al.* Protective efficacy against pandemic influenza of seasonal influenza vaccination in children in Hong Kong: a randomized controlled trial. *Clinical Infectious Diseases.* 2012;55(5):695-702.

(24)Fujieda M, Maeda A, Kondo K, *et al.* Inactivated influenza vaccine effectiveness in children under 6 years of age during the 2002-2003 season. *Vaccine.* 2006;24(7):957-63.

(25)Katayose M, Hosoya M, Haneda T, *et al.* The effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine in children over six consecutive influenza seasons. *Vaccine.* 2011;29(9):1844-9.

(26)Nicholls S, Carroll K, Crofts J, *et al.* Outbreak of influenza A (H3N2) in a highly-vaccinated religious community: a retrospective cohort study. *Communicable Disease & Public Health.* 2004;7(4):272-7.

(27)Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, *et al.* A prospective, Internet-based study of the effectiveness and safety of influenza vaccination in the 2001-2002 influenza season. *Vaccine.* 2003;21(31):4507-13.

(28)Kamada M, Nagai T, Kumagai T, *et al.* Efficacy of inactivated trivalent influenza vaccine in alleviating the febrile illness of culture-confirmed influenza in children in the 2000-2001 influenza season. *Vaccine.* 2006;24(17):3618-23.

(29)Kwong JC, Stukel TA, Lim J, *et al.* The effect of universal influenza immunization on mortality and health care use. *PLoS Med.* 2008;5(10):e211.

(30)Kwong JC, Ge H, Rosella LC, *et al.* School-based influenza vaccine delivery, vaccination rates, and healthcare use in the context of a universal influenza immunization program: An ecological study. *Vaccine.* 2010;28(15):2722-9.

(31)Ochiai H, Fujieda M, Ohfuji S, *et al.* Inactivated influenza vaccine effectiveness against influenza-like illness among young children in Japan–with special reference to minimizing outcome misclassification. *Vaccine.* 2009;27(50):7031-5.

(32)Kwong JC, Ge H, Rosella LC, *et al.* School-based influenza vaccine delivery, vaccination rates, and healthcare use in the context of a universal influenza immunization program: an ecological study. *Vaccine.* 2010;28(15):2722-9.

(33)Joshi AY, Iyer VN, Hartz MF, *et al.* Effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine in influenza-related hospitalization in children: a case-control study. *Allergy & Asthma Proceedings.* 2012;33(2):e23-7.

(34)Kawai S, Nanri S, Ban E, *et al.* Influenza vaccination of schoolchildren and influenza outbreaks in a school. *Clin Infect Dis.* 2011;53(2):130-6.

(35)Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF, *et al.* Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(8):733-40.

(36)Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, *et al.* Trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine administered during the 2003-2004 influenza type A (H3N2) outbreak provided immediate, direct, and indirect protection in children. *Pediatrics.* 2007;120(3):e553-64.

(37)Grijalva CG, Zhu Y, Griffin MR. Evidence of effectiveness from a large county-wide school-based influenza immunization campaign. *Vaccine.* 2009;27(20):2633-6.

(38)Poehling KA, Talbot HK, Williams JV, *et al.* Impact of a school-based influenza immunization program on disease burden: comparison of two Tennessee counties. *Vaccine.* 2009;27(20):2695-700.

(39)Treanor JJ, Talbot HK, Ohmit SE, *et al.* Effectiveness of Seasonal Influenza Vaccines in the United States During a Season With Circulation of All Three Vaccine Strains. *Clin Infect Dis.* 2012;55(7):951-9.

(40)Gaglani MJ, Piedra PA, Herschler GB, *et al.* Direct and total effectiveness of the intranasal, live-attenuated, trivalent cold-adapted influenza virus vaccine against the 2000-2001 influenza A(H1N1) and B epidemic in healthy children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(1):65-73.

(41)Halloran ME, Longini IM, Jr., Gaglani MJ, *et al.* Estimating efficacy of trivalent, cold-adapted, influenza virus vaccine (CAIV-T) against influenza A (H1N1) and B using surveillance cultures. *Am J Epidemiol.* 2003;158(4):305-11.

(42)Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, *et al.* Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine.* 2005;23(13):1540-8.

(43)Halloran ME, Piedra PA, Longini IM, Jr., *et al.* Efficacy of trivalent, cold-adapted, influenza virus vaccine against influenza A (Fujian), a drift variant, during 2003-2004. *Vaccine.* 2007;25(20):4038-45.

(44)Glezen WP, Gaglani MJ, Kozinetz CA, *et al.* Direct and indirect effectiveness of influenza vaccination delivered to children at school preceding an epidemic caused by 3 new influenza virus variants. *J Infect Dis.* 2010;202(11):1626-33.

(45)Grijalva CG, Zhu Y, Simonsen L, *et al.* The population impact of a large school-based influenza vaccination campaign. *PLoS ONE.* 2010;5(11):e15097.

(46)King JC, Jr, Lichenstein R, Cummings GE, *et al.* Impact of influenza vaccination of schoolchildren on medical outcomes among all residents of Maryland. *Vaccine.* 2010;28(49):7737-42.

(47)King JC, Jr, Cummings GE, Stoddard J, *et al.* A pilot study of the effectiveness of a school-based influenza vaccination program. *Pediatrics.* 2005;116(6):e868-73.

(48)King JC, Jr, Stoddard JJ, Gaglani MJ, *et al.* Effectiveness of school-based influenza vaccination. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2523-32.

(49)King JC, Jr, Beckett D, Snyder J, *et al.* Direct and indirect impact of influenza vaccination of young children on school absenteeism. *Vaccine.* 2012;30(2):289-93.

(50)Wiggs-Stayner KS, Purdy TR, Go GN, *et al.* The impact of mass school immunization on school attendance. *J Sch Nurs.* 2006;22(4):219-22.

(51)Davis MM, King JC, Jr, Moag L, *et al.* Countywide school-based influenza immunization: direct and indirect impact on student absenteeism. *Pediatrics*. 2008;122(1):e260-5.

(52)Mears CJ, Lawler EN, Sanders LD, III, *et al.* Efficacy of LAIV-T on Absentee Rates in a School-Based Health Center Sample. *Journal of Adolescent Health*. 2009;45(1):91-4.

(53)Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, *et al.* The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med*. 2001;344(12):889-96.

(54)Reichert TA. The Japanese program of vaccination of schoolchildren against influenza: Implications for control of the disease. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*. 2002;13(2):104-11.

(55)Sugaya N, Takeuchi Y. Mass vaccination of schoolchildren against influenza and its impact on the influenza-associated mortality rate among children in Japan. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(7):939-47.

(56)Charu V, Viboud C, Simonsen L, *et al.* Influenza-Related Mortality Trends in Japanese and American Seniors: Evidence for the Indirect Mortality Benefits of Vaccinating Schoolchildren. *Plos One*. 2011;6(11):e26282-.

(57)Loeb M, Russell ML, Fonseca K, *et al.* Comparison of multiple estimates of efficacy for influenza vaccine. *Vaccine*. 2011;30(1):1-4.

(58)Cowling BJ, Ng S, Ma ESK, *et al.* Protective efficacy of seasonal influenza vaccination against seasonal and pandemic influenza virus infection during 2009 in Hong Kong. *Clin Infect Dis*. 2010;51(12):1370-9.

(59)Talbot HK, Poehling KA, Williams JV, *et al.* Influenza in older adults: impact of vaccination of school children. *Vaccine*. 2009;27(13):1923-7.

(60)Mcbean M, Hull HF, O'connor H. Possible Herd Immunity in the Elderly Following the Vaccination of School Children with Live, Attenuated Trivalent Influenza Vaccine: A Person-Level Analysis. *Procedia in Vaccinology*. 2011;4:59-70.

(61)Hull HF, McBean AM, Caldwell D, *et al.* Assessing Herd Immunity in the Elderly Following the Vaccination of School Children with Live Attenuated Trivalent Influenza Vaccine (LAIV): A County-Level Analysis. *Procedia in Vaccinology*. 2010;2(1):90-8.

(62)Gilca V, De Serres G, Hamelin M, *et al.* Antibody persistence and response to 2010-2011 trivalent influenza vaccine one year after a single dose of 2009 AS03-adjuvanted pandemic H1N1 vaccine in children. *Vaccine*. 2011;30(1):35-41.

(63)Baxter R, Jeanfreau R, Block SL, *et al.* A Phase III evaluation of immunogenicity and safety of two trivalent inactivated seasonal influenza vaccines in US children. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(10):924-30.

(64)Domachowske JB, Blatter M, Chandrasekaran V, *et al.* A Randomized, Controlled Trial in Children to Assess the Immunogenicity and Safety of a Thimerosal-free Trivalent Seasonal Influenza Vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(6):605-15.

(65)Tregnaghi MW, Stamboulian D, Carina Vana[illegible] *et al.* Immunogenicity, Safety, and Tolerability of Two Trivalent Subunit Inactivated Influenza Vaccines: A Phase III, Observer-Blind, Randomized, Controlled Multicenter Study. *Viral Immunol*. 2012;25(3):216-25.

(66)Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J, *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naive 5-8-year-old children. *J Infect Dis*. 2006;194(8):1032-9.

(67)Schmidt-Ott R, Schwarz T, Haase R, *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of a trivalent influenza split vaccine in previously unvaccinated children aged 6-9 and 10-13 years. *Vaccine*. 2007;26(1):32-40.

(68)France EK, Glanz JM, Xu S, *et al.* Safety of the trivalent inactivated influenza vaccine among children: a population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(11):1031-6.

(69)Greene SK, Kulldorff M, Lewis EM, *et al.* Near real-time surveillance for influenza vaccine safety: proof-of-concept in the Vaccine Safety Datalink Project. *Am J Epidemiol.* 2010;171(2):177-88.

(70)Rowhani-Rahbar A, Klein NP, Lewis N, *et al.* Immunization and Bell's Palsy in Children: A Case-Centered Analysis. *Am J Epidemiol.* 2012;175(9):878-85.

(71)Skowronski DM, Jacobsen K, Daigneault J, *et al.* Solicited adverse events after influenza immunization among infants, toddlers, and their household contacts. *Pediatrics.* 2006;117(6):1963-71.

(72)Lee GM, Greene SK, Weintraub ES, *et al.* H1N1 and seasonal influenza vaccine safety in the Vaccine Safety datalink Project. *Am J Prev Med.* 2011;41(2):121-8.

(73)Grimaldi-Bensouda L, Alperovitch A, Besson G, *et al.* Guillain-Barré syndrome, influenzalike illnesses, and influenza vaccination during seasons with and without circulating A/H1N1 viruses. *Am J Epidemiol.* 2011;174(3):326-35.

(74)Stowe J, Andrews N, Wise L, *et al.* Investigation of the temporal association of Guillain-Barré syndrome with influenza vaccine and influenza like illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol.* 2009;169(3):382-8.

(75)Skowronski DM, Bjornson G, Husain E, *et al.* Oculorespiratory syndrome after influenza immunization in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(1):63-9.

(76)Muhammad RD, Haber P, Broder KR, *et al.* Adverse events following trivalent inactivated influenza vaccination in children: Analysis of the vaccine adverse event reporting system. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(1):e1-8.

(77)de Whalley P, Walker W, Snape MD, *et al.* A 1-year follow-on study from a randomised, head-to-head, multicentre, open-label study of two pandemic influenza vaccines in children. *Health Technol Assess.* 2011;15(45):1,+.

(78)Walker WT, de Whalley P, Andrews N, *et al.* H1N1 Antibody Persistence 1 Year After Immunization With an Adjuvanted or Whole-Virion Pandemic Vaccine and Immunogenicity and Reactogenicity of Subsequent Seasonal Influenza Vaccine: A Multicenter Follow-on Study. *Clinical Infectious Diseases.* 2012;54(5):661-9.

(79)Bergen R, Black S, Shinefield H, *et al.* Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(2):138-44.

(80)Block SL, Reisinger KS, Hultquist M, *et al.* Comparative immunogenicities of frozen and refrigerated formulations of live attenuated influenza vaccine in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(11):4001-8.

(81)Block SL, Yogev R, Hayden FG, *et al.* Shedding and immunogenicity of live attenuated influenza vaccine virus in subjects 5-49 years of age. *Vaccine.* 2008;26(38):4940-6.

(82)Baxter R, Toback SL, Sifakis F, *et al.* A postmarketing evaluation of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children 5 through 17 years of age. *Vaccine.* 2012;30(19):2989-98.

(83)Janjua NZ, Skowronski DM, Hottes TS, *et al.* Seasonal influenza vaccine and increased risk of pandemic A/H1N1-related illness: first detection of the association in British Columbia, Canada. *Clin Infect Dis.* 2010;51(9):1017-27.

(84) Rosella LC, Groenwold RH, Crowcroft NS. Assessing the impact of confounding (measured and unmeasured) in a case-control study to examine the increased risk of pandemic A/H1N1 associated with receipt of the 2008-9 seasonal influenza vaccine. *Vaccine*. 2011;29(49):9194-200.

(85) Tsuchihashi Y, Sunagawa T, Yahata Y, *et al.* Association between seasonal influenza vaccination in 2008-2009 and pandemic influenza A (H1N1) 2009 infection among school students from Kobe, Japan, April-June 2009. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(3):381-3.

(86) Hardelid P, Fleming DM, McMenamin J, *et al.* Effectiveness of pandemic and seasonal influenza vaccine in preventing pandemic influenza A(H1N1)2009 infection in England and Scotland 2009-2010. *Eurosurveillance: Bulletin européen sur les maladies transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*. 2011;16(2).

(87) Pebody R, Andrews N, Waight P, *et al.* No effect of 2008/09 seasonal influenza vaccination on the risk of pandemic H1N1 2009 influenza infection in England. *Vaccine*. 2011;29(14):2613-8.

(88) Kelly HA, Grant KA, Fielding JE, *et al.* Pandemic influenza H1N1 2009 infection in Victoria, Australia: no evidence for harm or benefit following receipt of seasonal influenza vaccine in 2009. *Vaccine*. 2011;29(37):6419-26.

(89) Larrauri A, Savulescu C, Jiménez-Jorge S, *et al.* Influenza pandemic (H1N1) 2009 activity during summer 2009. Effectiveness of the 2008-9 trivalent vaccine against pandemic influenza in Spain. *Gaceta Sanitaria*. 2011;25(1):23-8.

(90) Nelson CA, France EK, Shetterly SM, *et al.* Seasonal influenza vaccination status among children with laboratory evidence of pandemic H1N1 infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):562-5.

(91) Pelat C, Falchi A, Carrat F, *et al.* Field effectiveness of pandemic and 2009-2010 seasonal vaccines against 2009-2010 A(H1N1) influenza: estimations from surveillance data in France. *PLoS ONE*. 2011;6(5):e19621.

(92) Orellano PW, Reynoso JI, Carlino O, *et al.* Protection of trivalent inactivated influenza vaccine against hospitalizations among pandemic influenza A (H1N1) cases in Argentina. *Vaccine*. 2010;28(32):5288-91.

(93) Bodewes R, Fraaij PL, Geelhoed-Mieras MM, *et al.* Annual Vaccination against Influenza Virus Hampers Development of Virus-Specific CD8+ T Cell Immunity in Children. *J Virol*. 2011;85(22):11995-2000.

ANNEXE A : TERMES DE RECHERCHE DANS LES PUBLICATIONS

Base de données : Ovid Medline et Ovid Medline In-Process and Other Non-indexed Citations

Exécution : 10 septembre 2012

1. exp Influenza Vaccines/
2. exp grippe/
3. exp vaccins/
4. 2 et 3
5. ((influenza or flu) adj (vaccin$ or immuni$ or innoculat$)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, unique identifier]
6. 1 or 4 or 5
7. exp Child/
8. (child or children or pediatric or paediatric).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, unique identifier]
9. 7 or 8
10. age groups/ or *adolescent/ or *child/
11. 9 or 10
12. 6 and 11
13. Limiter 6 à ("preschool child (2 to 5 years)" or "child (6 to 12 years)" or "adolescent (13 to 18 years)")
14. 12 or 13
15. antibodies, viral/ or Safety/ or exp Drug Toxicity/ or (effective* or efficac* or [(adverse or negative or side) adj2 (event* or reaction* or effect*)] or reactogenicity or immunolog* or immunogenic or contraindicat* or toleran* or laboratory-confirmed or culture-confirmed or MAARI or hospitalization or hospitalisation).tw.
16. (safe* or ILI or influenza-like or serol* or GMT or TIV or LAIV or H1N1 or pandemic or seasonal or absenteeism or [(absent* or miss*) adj2 (work* or job* or school* or class*)] or antibiotic or inpatient* or outpatient*).tw.
17. ([medical or doctor* or hospital* or clinic] adj2 visit*).tw.
18. 15 or 16 or 17
19. 14 and 18
20. (Infants or toddlers).ti.
21. children.ti.
22. 20 not 21
23. 19 and 22
24. 19 not 23
25. Limiter 24 à (yr="2001 -Current" and (English or French))
26. Limiter 25 à "review articles"
27. Limiter 26 à yr="2009 -Current"
28. 25 not 26
29. Retirer les doublons de 28

Base de données : ISI Web of Science

Exécution : 10 septembre 2012

(Remarque : L'ensemble de la recherche a été exécuté en utilisant le réglage de lemmatisation à « on » et en limitant les années à « 2001-current » ainsi que les langues à « English and French »)

#15#13 NOT #14

#14 #11 NOT #8

Raffinement de la recherche : [excluding] Web of Science Categories=(ECONOMICS OR GERONTOLOGY OR MATHEMATICAL COMPUTATIONAL BIOLOGY OR PSYCHIATRY OR PSYCHOLOGY OR REHABILITATION OR SOCIAL SCIENCES MATHEMATICAL METHODS OR SURGERY OR BIOPHYSICS OR VETERINARY SCIENCES OR AGRICULTURE MULTIDISCIPLINARY OR ENVIRONMENTAL SCIENCES OR ANESTHESIOLOGY OR MEDICAL INFORMATICS OR BEHAVIORAL SCIENCES OR NUTRITION DIETETICS OR EDUCATION EDUCATIONAL RESEARCH OR ONCOLOGY OR EDUCATION SCIENTIFIC DISCIPLINES OR COMPUTER SCIENCE INTERDISCIPLINARY APPLICATIONS OR ETHICS OR GERIATRICS GERONTOLOGY OR EVOLUTIONARY BIOLOGY OR MATHEMATICS INTERDISCIPLINARY APPLICATIONS OR FOOD SCIENCE TECHNOLOGY OR TRANSPLANTATION OR LAW OR MEDICAL ETHICS OR OBSTETRICS GYNECOLOGY OR MEDICINE LEGAL OR ORTHOPEDICS OR PSYCHOLOGY DEVELOPMENTAL OR PARASITOLOGY OR NURSING OR PSYCHOLOGY MULTIDISCIPLINARY OR REPRODUCTIVE BIOLOGY OR SPORT SCIENCES OR GENETICS HEREDITY OR WOMEN S STUDIES) AND Document Types=(EDITORIAL MATERIAL OR NEWS ITEM OR BOOK CHAPTER OR REVIEW OR LETTER OR MEETING ABSTRACT)

#13 #11 NOT #8

Raffinement de la recherche : [excluding] Web of Science Categories=(ECONOMICS OR GERONTOLOGY OR MATHEMATICAL COMPUTATIONAL BIOLOGY OR PSYCHIATRY OR PSYCHOLOGY OR REHABILITATION OR SOCIAL SCIENCES MATHEMATICAL METHODS OR SURGERY OR BIOPHYSICS OR VETERINARY SCIENCES OR AGRICULTURE MULTIDISCIPLINARY OR ENVIRONMENTAL SCIENCES OR ANESTHESIOLOGY OR MEDICAL INFORMATICS OR BEHAVIORAL SCIENCES OR NUTRITION DIETETICS OR EDUCATION EDUCATIONAL RESEARCH OR ONCOLOGY OR EDUCATION SCIENTIFIC DISCIPLINES OR COMPUTER SCIENCE INTERDISCIPLINARY APPLICATIONS OR ETHICS OR GERIATRICS GERONTOLOGY OR EVOLUTIONARY BIOLOGY OR MATHEMATICS INTERDISCIPLINARY APPLICATIONS OR FOOD SCIENCE TECHNOLOGY OR TRANSPLANTATION OR LAW OR MEDICAL ETHICS OR OBSTETRICS GYNECOLOGY OR MEDICINE LEGAL OR ORTHOPEDICS OR PSYCHOLOGY DEVELOPMENTAL OR PARASITOLOGY OR NURSING OR PSYCHOLOGY MULTIDISCIPLINARY OR REPRODUCTIVE BIOLOGY OR SPORT SCIENCES OR GENETICS HEREDITY OR WOMEN S STUDIES)

#12 #11 NOT #8

#11 #10 AND #3

#10 #9 or #4

#9 TS=(((H1N1 or absenteeism or antibiotic use or drug toxicity or antibodies or immunity or adverse reaction* or [(medical or doctor* or hospital* or clinic) NEAR visit] or inpatient* or outpatient* or side effect or negative effect or tolerance))) AND Language=(English OR French)

#8 (#7 NOT #2) AND Language=(English OR French)

#7 [TI=(infant or toddler or preschool* or daycare)] AND Language=(English OR French)

#6 (#5 NOT #2) AND Language=(English OR French)

#5 [TS=(infants or toddlers or preschoolers or daycare)] AND Language=(English OR French)

#4 (TS=((safe* or effective* or efficacy or adverse event* or reactogenicity or immunolog* or contraindicat* or ("laboratory-confirmed" NEAR influenza) or ("culture-confirmed" NEAR influenza) or ILI or "influenza-like" or MAARI or hospitali$ation or serol* or GMT or TIV or LAIV or pandemic or seasonal))) AND Language=(English OR French)

#3 #2 AND #1

#2 (TS=[children or adolescents]) AND Language=(English OR French)

#1 (TS=Influenza vaccines) AND Language=(English OR French)

Il est à noter que l'ensemble 14 a séparé les types de documents de revue (entre autres) de l'ensemble 15, mais ceux-ci demeuraient quand même accessibles pour que l'on puisse récupérer et consulter les références des revues.

Base de données : EMBASE

Exécution : 11 sept. 2012

1. exp *influenza vaccine/
2. exp *influenza vaccination/
3. 1 or 2
4. child/ or adolescent/ or preschool child/ or school child/
5. (child or children or pediatric or paediatric).mp.
6. 4 or 5
7. 3 and 6
8. Limiter 3 à ("preschool child (1 to 6 years)" or "child (7 to 12 years)" or "adolescent (13 to 17 years)")
9. 7 or 8
10. exp safety/ or immunogenicity/ or exp adverse drug reaction/ or drug efficacy/ or comparative effectiveness/ or absenteeism/
11. (effective* or efficacy or adverse event* or reactogenicity or immunolog* or contraindicat* or laboratory-confirmed or culture-confirmed or MRAIM or safe* or ILI or influenza-like or serol* or GMT or VVAI or VTI or H1N1 or pandemic or seasonal).tw.
12. (toleran* or antibiotic* or inpatient* or outpatient* or hospitali*ation or ((medical or doctor* or hospital* or clinic) adj2 visit*)).tw.
13. 10 or 11 or 12
14. 9 and 13
15. Limiter 14 à ((English or French) et yr="2001 - 2012")
16. Limiter 15 à exclude medline journals
17. Limiter 16 à (article or conference paper or journal or conference proceeding or report)

Remarque : Les revues indexées dans Medline ont été exclues afin d'éliminer les résultats doublons provenant des deux bases de données.

ANNEXE B : LIGNES DIRECTRICES POUR L'INCLUSION OU L'EXCLUSION D'UN TYPE DE VACCIN

Voici les critères d'inclusion et d'exclusion des types/marques de vaccin :
Inclusion :

1. Études utilisant des vaccins actuellement autorisés au Canada
Ces renseignements sont présentés dans le Tableau 2 de la déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2012-2013. Veuillez prendre note de l'âge approuvé pour l'utilisation de chacun de ces vaccins.

2. Vaccins équivalents à ceux offerts au Canada
Les fabricants vendent certains des vaccins autorisés au Canada sous des noms différents dans d'autres pays. Selon notre expérience, peu d'articles comme celui-ci ont été publiés, et il n'est pas difficile de déterminer s'il existe ou non un équivalent Canada.

3. VTI ou VVAI fragmentés ou sous-unitaires, fabriqués à partir d'œufs, à administrer par voie intramusculaire
Si le fabricant ou la marque de vaccin n'est pas explicitement identifié, les études qui utilisent ces types de vaccin doivent être incluses, mais prenez bien note du pays où l'étude a été menée.

Exclusion :

1. Vaccins antigrippaux non saisonniers.

2. Vaccins fabriqués par des sociétés qui n'offrent pas leurs produits au Canada*.

3. Vaccins quadrivalents, intradermiques, adjuvants, virosomaux ou entiers
Bien qu'elle ne soit pas exhaustive, cette liste devrait couvrir la plupart des études sur les vaccins.

4. Les vaccins issus de toute méthode de production, sauf celles qui recourent à des œufs.

*Exception : MedImmune était jadis connue sous le nom d'Aviron, qui faisait partie de la société Wyeth. Depuis, AstraZeneca a fait l'acquisition de MedImmune, qui assure la distribution des VVAI au Canada, ce pourquoi les articles portant sur les vaccins fabriqués par MedImmune, Aviron ou Wyeth sont encore pertinents.

ANNEXE C : LISTE DES AFFECTIONS POUR LA NON-INCLUSION

- Troubles cardiaques
- Troubles pulmonaires, tels que ceux-ci :
  - Dysplasie bronchopulmonaire
  - Fibrose kystique
  - Asthme
- Diabète sucré ou autres maladies métaboliques
- Cancer
- Troubles liés à l'immunodépression (résultant d'une maladie sous-jacente ou d'un traitement – par exemple :
  - VIH
  - Greffé qui prend des médicaments immunosuppresseurs
- Néphropathie
- Anémie ou hémoglobinopathie
- Affections qui compromettent l'évacuation des sécrétions respiratoires ou qui sont associées à une augmentation du risque d'aspiration
- Obésité morbide (IMC ≥ 40)
- Affections qui nécessitent un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique chez les enfants et les adolescents